

INSTITUT FÜR HIRNFORSCHUNG DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

(Direktor: Prof. Dr. Michel Cuénod)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Precht

AKTIVITÄT DER VESTIBULARISKERNNEURONE BEI
CHRONISCH HEMILABYRINTHEKTOMIERTEN KATZEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Maria Sibylle RIED

von Deutschland

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Wolfgang Precht

Zürich 1985

INSTITUT FÜR HIRNFORSCHUNG DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

(Direktor: Prof. Dr. Michel Cuénod)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Precht.

AKTIVITÄT DER VESTIBULARISKERNNEURONE BEI
CHRONISCH HEMILABYRINTHEKTOMIERTEN KATZEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Maria Sibylle RIED

von Deutschland

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Wolfgang Precht
Zürich 1985

Druck: Dipa - Druck, 6000 Frankfurt/Main

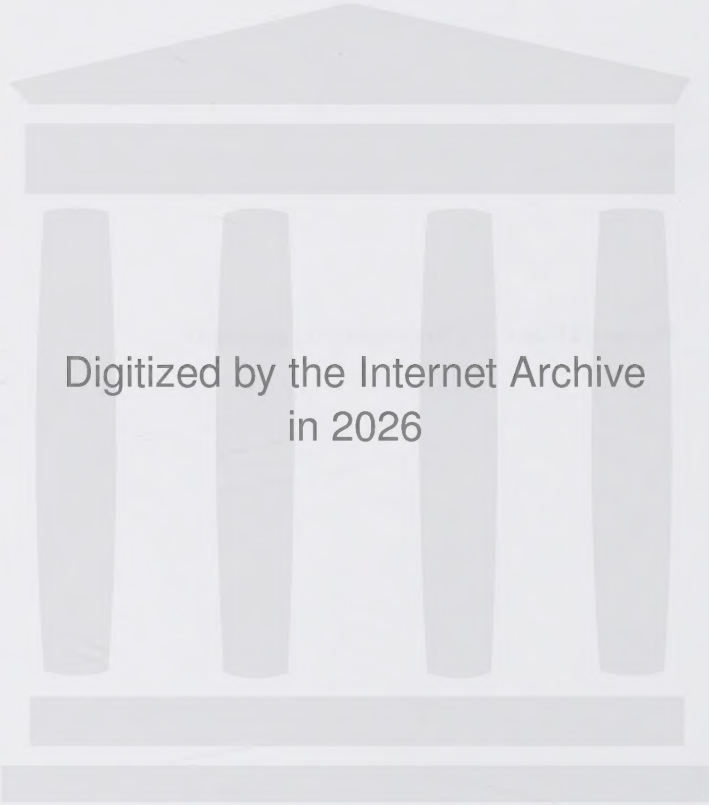
Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Acta Otolaryngol (Stockh) 1984; 98: 1-13

S. Ried, C. Maioli und W. Precht

"Vestibular Nuclear Neuron Activity in Chronically Hemilabyrinthectomized Cats"

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
1. <u>EINLEITUNG</u>	1
2. <u>ZIELSETZUNG</u>	13
3. <u>EXPERIMENTELLE METHODIK</u>	15
3.1. <u>Einzelzellableitung</u>	15
3.1.1. Alter und Anzahl der Katzen	15
3.1.2. Hemilabyrinthektomie	16
3.1.3. Herstellung von Reiz- und Ableiteelektroden	17
3.1.4. Einzelzellableitung	18
3.1.5. Datenauswertung	25
3.1.6. Histologische Untersuchungen	26
3.2. <u>Funktionelle Erholung des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) nach Hemilabyrinthektomie</u>	29
3.2.1. Alter und Anzahl der Katzen	29

3.2.2. Vorbereitung der Katzen	30
3.2.3. Stimulation	31
3.2.4. Messungen der Augenbewegungen und Kalibrierung	32
3.2.5. Datenauswertung	34
3.3. <u>Tabelle für Abkürzungen</u>	38
4. <u>ERGEBNISSE</u>	39
4.1. <u>Einzelzellableitungen bei Kontrolltieren und hemilabyrinthektomierten Tieren</u>	39
4.1.1. Anzahl der Typ I und Typ II Zellen	39
4.1.2. Ruheentladung der Typ I und Typ II Zellen	46
4.1.3. Antworten der Vestibulariskernneurone auf galvanische Reizung des Labyrinths	52
4.1.4. Histologischer Vergleich der Vestibulariskerne der intakten mit denen der deafferentierten Seite	70
4.2. <u>Funktionelle Erholung des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) nach Hemilabyrinthektomie</u>	72
4.2.1. VOR-Verstärkungsfaktor bei Kontrolltieren	72

4.2.2. VOR-Verstärkungsfaktor im akuten postoperativen Stadium	78
4.2.3. Zeitlicher Verlauf der Erholung des VOR-Verstärkungsfaktors	83
5. <u>DISKUSSION</u>	92
5.1. <u>Einzelzellableitungen bei Kontrolltieren und hemilabyrinthektomierten Tieren</u>	92
5.1.1. Anzahl der Typ I und Typ II Zellen	92
5.1.2. Ruheentladung der Typ I und Typ II Zellen	99
5.1.3. Antworten der Vestibulariskernneurone auf galvanische Reizung	105
5.1.4. Histologischer Vergleich der Vestibulariskerne der intakten Seite mit denen der deafferentierten Seite	110
5.2. <u>Funktionelle Erholung des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) nach Hemilabyrinthektomie</u>	111
5.2.1. VOR-Verstärkungsfaktor bei Kontrolltieren	111
5.2.2. Zeitlicher Verlauf der Erholung des VOR-Verstärkungsfaktors und mögliche neuronale Mechanismen	114

6.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	122
7.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	129
8.	<u>DANK</u>	133
9.	<u>CURRICULUM VITAE</u>	135

1. Einleitung =====

Während der letzten 100 Jahre wurden die Neurowissenschaftler immer wieder von den erstaunlichen plastischen und adaptiven Fähigkeiten des vestibulären Systems nach dem Ausfall eines Labyrinths gefesselt. Das vestibuläre Läsionsmodell eignet sich aus verschiedenen Gründen besonders gut zum Studium der zentralen Erholungsprozesse nach Nervenläsionen: 1.) Die normale Funktion des vestibulären Systems und seine Interaktionen mit anderen sensorischen Systemen sind bekannt. 2.) Funktionelle Parameter, z.B. statische und dynamische vestibuläre Reflexe sind exakt meßbar. 3.) Die Läsion des vestibulären Nerven kann sehr präzise durchgeführt werden und ist in einer großen Anzahl von Tieren genau reproduzierbar. 4.) Die durch die Läsion hervorgerufenen Ausfälle und die Stufen ihrer Kompensation sind relativ gleichbleibend von Tier zu Tier.

Das vestibuläre System hat im wesentlichen folgende Funktionen: 1.) Es wirkt bei der Stabilisierung des retinalen Bildes während Kopf- und Körperbewegung mit. 2.) Es ist an der reflektorischen Kontrolle von Kopf- und Körperstellung in Ruhe und während Bewegung beteiligt. 3.) Über vestibulo-corticale Verbindungen nimmt es an der bewußten Raumorientierung teil.

Diese Funktion erbringt das vestibuläre System nicht alleine, sondern zusammen mit anderen sensomotorischen Systemen. Aus zahlreichen früheren Untersuchungen wissen wir, daß die zentralen vestibulären Neurone nicht nur Informationen aus den vestibulären Rezeptororganen erhalten, sondern auch vom ZNS wie der Formatio reticularis, dem Kleinhirn und dem Spinalmark. Das Zusammentreffen dieser multimodalen Afferenzen, z.B. bei der reflektorischen Kontrolle von Augen-, Kopf- und Körperstellung geschieht somit schon auf der Stufe der Vestibulariskernneurone und nicht erst auf der Stufe der Effektoren, z.B. der Motoneurone. Die vestibulären Neurone sind somit Konvergenzneurone mit sehr komplexen Eigenschaften, die zwischen Sensorik und Motorik stehen.

Seit der Pionierarbeit von Adrian (1943), der als erster von zentralen vestibulären Neuronen während natürlicher vestibulärer Stimulation ableitete, wurde eine große Zahl von Untersuchungen durchgeführt, die seine Ergebnisse bestätigten und beträchtlich erweiterten. Die Entwicklung der Ableitetechnik mit Mikroelektroden von Einzelzellen des ZNS bedeutete einen enormen Schritt vorwärts im Studium der Nervenzelleigenschaften. Die vestibulären Kerne betreffend erweiterte diese Technik unser Wissen enorm bzgl. der charakteristischen Antworten der Vestibulariskernneurone auf verschiedene Stimulationen. Es ist schon lange bekannt, daß alle Vertebraten einen von der Struktur her ähnlichen peri-

pheren Vestibularapparat haben. Angefangen mit den echten Fischen findet man in allen Spezies drei Bogengänge (zwei vertikale und ein horizontaler), die annäherungsweise in den drei Raumkoordinaten angeordnet sind.

In seinen Arbeiten (1931, 1933) untersuchte Steinhausen die mechanische Kopplung zwischen Cupula und Endolymphe. Er verglich das Cupula-Endolymphsystem mit einem gedämpften Torsionspendel.

Lowenstein und Sand konnten (1940) zeigen, daß die Entladungsrate der Zellen, die sie von einem, den horizontalen Bogengang versorgenden Nervenast des VIII. Hirnnerven ableiteten, zunahm, wenn die Cupula in utriculopetaler Richtung abgelenkt wurde. Hingegen nahm die Entladungsrate bei entgegengesetzter Auslenkung der Cupula ab. Die maximale Ab- bzw. Zunahme korrelierte mit der Reizstärke. Adrian beschrieb (1943), daß es bei horizontaler Rotation zur Ableitungsseite zu einer Zunahme, bei Rotation zur entgegengesetzten Seite zu einer Abnahme der Entladungsrate der meisten sekundären vestibulären Neurone kommt. Somit zeigen diese sekundären vestibulären Neurone das gleiche Antwortmuster wie es zuvor für die primären, mit dem horizontalen Bogengang verbundenen Zellen beschrieben worden war und man bezeichnet sie als Typ I Neurone, wie von Gernandt (1949) und Duensing und Schaefer (1958) eingeführt. Duensing und Schaefer fanden (1958) bei Einzelzellableitungen in den Vestibularis-

kernen einen neuen Zelltyp, der während ipsilateraler Beschleunigung eine Abnahme und während contralateraler Rotation eine Zunahme seiner Entladungsrates zeigte. Diese Zellen, die somit genau entgegengesetzt wie Typ I Neurone auf Rotation antworteten, nannten sie Typ II Neurone. Die absolute Anzahl der Typ II Zellen scheint verglichen mit der der Typ I Neurone geringer zu sein (Duensing und Schaefer 1958, Shimazu und Precht, 1965).

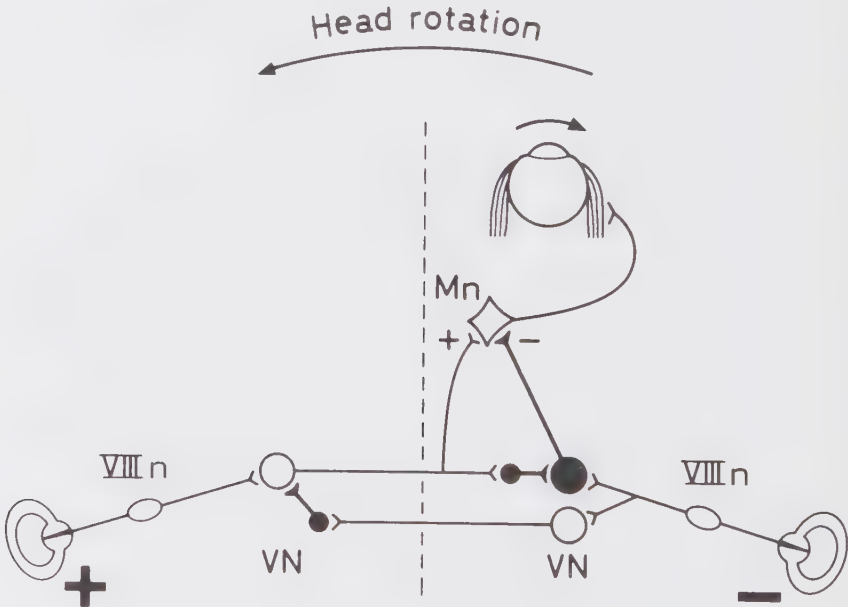
In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß sowohl die peripheren als auch die zentralen vestibulären Neurone in Abwesenheit jeglicher Reize eine Spontanentladung aufweisen. Die Ursache dieser Ruheentladung ist zwar noch nicht geklärt, da sie aber bei sämtlichen untersuchten Spezies vorhanden ist, kann man annehmen, daß sie eine wichtige funktionelle Rolle für das vestibuläre System spielt.

Histologisch konnte nachgewiesen werden, daß die bilateralen Vestibulariskerne über Kommissurenfasern, die die Mittellinie unterhalb des IV. Ventrikels kreuzen, miteinander verbunden sind (Gray, 1926; Ferraro, 1940; Ladpli und Brodal, 1968). Ferner dienen auch indirekte Bahnen via *Formatio reticularis* als morphologische Substrate zur Übermittlung kreuzender Aktivität (Ramón y Cajal, 1911; Lorente de Nó, 1936; Ladpli und Brodal, 1968).

Shimazu und Precht zeigten (1966), daß die Typ II Neurone hauptsächlich durch den contralateralen Bogengang beeinflußt werden. Die Typ II Neurone konnten nach ipsilateraler Labyrinthektomie noch elektrophysiologisch nachgewiesen werden, hingegen fand man sie nach Durchtrennung der Kommissurenfasern nicht mehr. In guter Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen steht, daß die meisten der Typ II Neurone durch elektrische Stimulation des contralateralen VIII. Hirnnerven erregt werden. Durch schwache Reizung des contralateralen VIII. Hirnnerven konnte die Ruheentladung der meisten Typ I Zellen gehemmt werden. Nach Durchtrennung der Kommissurenfasern verschwand dieser gekreuzte inhibitorische Einfluß auf die Typ I Neurone vollkommen. Faßt man, unter Beachtung der gemessenen Latenzzeiten nach ipsi- und contralateraler elektrischer Stimulation, sämtliche zuvor beschriebenen Ergebnisse zusammen, so ergibt sich das in Fig. 1 dargestellte Verschaltungsschema der vestibulären Neurone. Die meisten der Typ II Neurone (kleine Kreise in Fig. 1) werden via vestibuläre Kommissur durch den contralateralen Bogengang aktiviert und hemmen ihrerseits wieder die homolateralen Typ I Neurone (große Kreise).

Zur Reizung der vestibulären Rezeptoren stehen verschiedene Techniken zur Verfügung: 1.) Winkel- bzw. Linearbeschleunigung als physiologischer Reiz; 2.) calorische Stimulation; 3.) direkte mechanische Stimulation;

Fig. 1. Schematische Darstellung der Dreineuronenreflexbögen von den horizontalen Bogengängen zum Rectus lateralis eines Auges. Die Verschaltung der bilateralen V_n ist ebenfalls dargestellt. Hemmende Neurone sind durch gefüllte, erregende durch offene Kreise gekennzeichnet. Die großen Kreise stehen für die Typ I, die kleinen Kreise für die Typ II Neurone. Näheres siehe Text.



4.) kurze elektrische Pulse; 5.) galvanische Stimulation. Letztgenannte Technik ist häufig bei physiologischen Studien benutzt worden (Lowenstein, 1955; Trincker, 1964, 1965; Frederickson et al., 1966). Steinhausen zeigte (1931, 1933), daß es während dieser Stimulation zu keiner Bewegung der Cupula kommt. In den primären und sekundären vestibulären Neuronen bewirkt die Kathodenstromreizung des ipsilateralen Labyrinths eine Zunahme, die Anodenstromreizung eine Abnahme der Entladungsrate.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, daß die vestibulären Endorgane in den Labyrinthen fähig sind, auf die extraokuläre Muskulatur Einfluß zu nehmen. Die Experimente ergaben, daß die Reizung eines Bogengangkanals nach einer kurzen Verzögerung mindestens die Kontraktion eines Muskels in jedem Auge bewirkte (für Literaturangaben siehe: Precht, 1972).

Die reflektorische Stabilisierung der Augenposition durch das vestibuläre System wird als vestibulo-okulärer Reflex (VOR) bezeichnet. Der VOR ist bei allen bisher untersuchten Vertebraten vorhanden. Die Rezeptoren des VOR liegen im vestibulären Anteil des Labyrinths, d.h. in den drei Bogengängen und in den zwei Maculaorganen eines Innenohrs. Die Effektoren des VOR sind die Motoneurone der extraokulären Muskeln. Da die Reflexantwort der Augen nicht zu den Rezeptoren des Innenohrs gemeldet wird, ist der VOR ein "open-loop Reflex". Die Bahnen, die die vestibulären

Signale zu den Augenmuskeln übermitteln, werden klassischerweise in direkte und indirekte Bahnen unterteilt (Lorente de Nó, 1933; Szentágothai, 1950): Die direkte Verbindung von den labyrinthären Rezeptoren der Bogengänge zu den Augenmuskeln besteht aus drei Neuronen (Dreineuronenreflex): 1.) dem primären Bogengangsneuron, das die Signale von den Haarzell-Rezeptoren der Bogengänge aufnimmt und zum Vestibulariskern weiterleitet; 2.) dem Vestibulariskernneuron, das das Signal über direkte Bahnen (*fasciculus longitudinalis medialis*) zu den Augenmuskelkernen weiterleitet; 3.) den Motoneuronen, die die verschiedenen extraokulären Muskeln innervieren. In Fig. 1 ist der Dreineuronenreflexbogen von den horizontalen Bogengängen zum Rectus lateralis eines Auges schematisch dargestellt. In der Regel hat jeder Bogengang mindestens über zwei erregende und zwei hemmende Dreineuronenreflexe Zugang zu den Augenmuskeln. Wie auch aus Fig. 1 ersichtlich, gibt es somit erregende und hemmende Sekundärneurone. Die Vestibulariskernneurone projizieren noch neben den beschriebenen Dreineuronenreflexen indirekt über polysynaptische Verbindungen via *Formatio reticularis* zu den Motoneuronen der extraokulären Augenmuskeln.

Wie bereits erwähnt, werden die Rezeptoren der Bogengänge durch Winkelbeschleunigungsreize erregt. Da aber die Motoneurone zur Steuerung der Augenmuskeln ein Positionssignal benötigen, muß die Beschleunigung zweimal inte-

griert werden. Die erste Integration findet bereits im Cupula-Endolymphsystem statt. Die Vestibulariskerne erhalten somit ein Geschwindigkeitssignal. Dieses senden sie sowohl direkt, als auch indirekt über einen zweiten neuronalen Integrator, zum Motoneuron, wo die beiden Signale vereint werden (Robinson, 1975). Die entsprechende anatomische Struktur des zweiten Integrators für horizontale Augenbewegungen ist noch nicht genau bekannt.

Die Aufgabe des VOR besteht in der Konstanthaltung der Blickachse während Kopf- oder Körperbewegungen. Er erreicht dies, indem er eine Bewegung des Kopfes in einer Richtung durch eine gleichgroße und gleichschnelle Bewegung der Augen in die Gegenrichtung beantwortet. Das Gesichtsfeld wird dadurch auf der Retina stabil gehalten. Der VOR erfüllt diese Aufgabe mit großer Präzision auch bei sehr schnellen Kopfbewegungen (z.B. 5 Hz). Fällt er aus, so kommt es schon bei sehr geringen Kopfbewegungen zu Bildverschiebungen auf der Retina und somit zwangsläufig zur Herabsetzung der Sehschärfe.

Seit den Arbeiten von Bechterew (1883), die deutlich zeigten, daß die Entfernung eines Labyrinths eine Herausforderung für die adaptive Kapazität des ZNS ist, die gestörte Funktion wieder herzustellen, ist die vestibuläre Kompensation Gegenstand vieler experimenteller Untersuchungen gewesen (für Literaturangaben siehe Precht,

1974). Nach der Entfernung eines vestibulären Eingangs steht das ZNS zwei großen Problemen gegenüber:

- 1.) Der symmetrische Einfluß auf die Vestibulariskerne, der von beiden Labyrinthen in Ruhe ausgeht, wird durch die einseitige Abnahme der Ruheentladung der vestibulären Nervenfasern beeinflusst. Dies geht zwangsläufig mit einem großen Ungleichgewicht der Entladungsfrequenz der bilateralen Vestibulariskerne einher: Im akuten Stadium ist die Ruheentladung der lädierten Seite stark reduziert (Gerhardt und Thulin, 1952; Shimazu und Precht, 1966), während die der intakten Seite, bedingt durch den Wegfall des inhibitorischen Einflusses von der contralateralen Seite, wesentlich höher ist als normal (Shimazu und Precht, 1966; Markham et al., 1977). Durch dieses Ungleichgewicht wird ein "vestibuläres Syndrom" hervorgerufen, das im wesentlichen in allen Vertebraten gleich ist: Schwere Haltungsasymmetrie des Körpers und des Kopfes mit Neigung und Drehung des Kopfes nach der Läsionsseite und Abnahme des Tonus der ipsilateralen Streckmuskulatur; Abweichung der Augen zur lädierten Seite; Auftreten eines Spontannystagmus der Augen mit schneller Komponente zur intakten Seite. Eine bemerkenswerte Erholung dieser Defizite ist für alle untersuchten Spezies beschrieben worden, wobei allerdings Differenzen im zeitlichen Verlauf und in

dem Ausmaß der Erholung beobachtet wurden (für Literaturangaben siehe Schaefer und Meyer, 1974).

In einer früheren Studie (Precht et al., 1966) ist gezeigt worden, daß die Ruheentladung der Vestibulariskernneurone der lädierten Seite, die auf horizontale Rotation antworteten, einen Monat nach Hemilabyrinthektomie wesentlich größer war als die sehr niedrigen Werte unmittelbar nach der Läsion. Die Kontrollwerte wurden jedoch nicht wieder erreicht. Es ist bisher kein Vergleich zwischen den Ruheentladungen der Vestibulariskernneurone (V_n) der intakten und operierten Seite während der Kompensation durchgeführt worden. Deshalb ist es nicht möglich, über den Grad der bilateralen Symmetrie der Ruheentladungen und der Antworten der V_n auf vestibuläre Reizung in hemilabyrinthektomierten Tieren zu urteilen.

- 2.) Die Hemilabyrinthektomie beeinflusst auch die Interaktion der beiden Labyrinthe bei der Durchführung der dynamischen vestibulären Reflexe, indem sie zu Veränderungen sowohl des Verstärkungsfaktors als auch der Symmetrie der Reizantworten führt. Während die meisten der vorliegenden Studien sich hauptsächlich mit der Kompensation des statischen Ungleichgewichts der Augen und des Kopfes beschäftigen, wurden bisher mögliche Veränderungen der dyna-

mischen Reflexe wenig beachtet. Bisher sind die dynamischen Reflexveränderungen des VOR hauptsächlich als "Richtungsübergewicht" des Rotationsnystagmus gemessen worden. Dieses "Richtungsübergewicht" ist unmittelbar nach der Läsion sehr groß, verschwindet aber mit der Zeit (Fluur, 1960; Precht et al., 1966). Einige Arbeiten, die die VOR-Kompensation nach Hemilabyrinthektomie beinhalten, ergaben, daß noch Monate nach der Läsion beim Testen der Tiere im Dunkeln einige Defizite bestanden (Moran, 1974; Baarsma, Collewijn, 1975; Wolfe, Kos, 1977). Eine komplette Beschreibung des Verlaufs der Kompensation des VOR-Verstärkungsfaktors und der möglichen, parallel dazu einhergehenden neuronalen Mechanismen liegt jedoch nicht vor.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit wurden publiziert (Ried, Maioli, Precht, 1984; Maioli, Precht, Ried, 1983).

2. Zielsetzung

=====

Die vorliegende Arbeit hat folgende Untersuchungen zum Ziel:

- 1.) Die Vorkommenshäufigkeit der auf horizontale Rotation empfindlichen Vestibulariskernneuronen im intakten und chronisch deafferentierten Kern soll ermittelt und mit den bei Kontrolltieren gemessenen Daten verglichen werden.
- 2.) Die (bilaterale) Ruheaktivität der Vestibulariskernneurone beider Seiten soll in chronisch hemilabyrinthektomierten Katzen gemessen und mit entsprechenden Werten bei Kontrolltieren verglichen werden.
- 3.) Die Empfindlichkeit von Typ I und Typ II Vestibulariskernneuronen auf galvanische Reizung eines Labyrinths soll bei Katzen mit beidseits intaktem Labyrinth und in hemilabyrinthektomierten Tieren verglichen werden. Mit Hilfe des polarisierenden Reizes soll auf eine kontrollierbare Art und Weise der Eingang nur eines VIII. Hirnnerven variiert werden (im Gegensatz zu den reziproken Effekten an beiden Labyrinthen während Rotationsreizen), um so die Veränderungen der abhängig von der Reizstärke hervorgerufenen Entladungen entlang der bekannten neuronalen Verschaltung zwischen beiden Vestibulariskernen verfolgen zu können. Diese Technik

erlaubt die durch die Läsion bedingten Veränderungen der synaptischen Effektivität der vestibulären Kommissur zu messen. Da wir primär an dem Vergleich der Effektivität der vestibulären Hirnstammkommissur in hemilabyrinthektomierten Katzen und Kontrolltieren interessiert sind, wird die trans cerebelläre Bahn durch Entfernung des Kleinhirnmittelteils ausgeschaltet.

- 4.) Die funktionelle Erholung des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) nach einseitiger Labyrinthausschaltung soll bei Katzen studiert werden. Parallel zu den electrophysiologischen Experimenten soll untersucht werden, inwieweit das Kontrollsystem des vestibulären Verstärkungsfaktors in der Lage ist, die nach einseitiger Zerstörung des VIII. Hirnnerven aufgetretenen Defizite des VOR-Verstärkungsfaktors und der VOR-Symmetrie zu reparieren. Dazu wird der horizontale VOR als Antwort auf Geschwindigkeitsstufenreizung und/oder sinusoidale Rotation vor und zu verschiedenen Zeiten nach Setzen der Läsion in kompletter Dunkelheit gemessen. Ferner soll der Einfluß des Alters der Tiere auf die Kompensationsfähigkeit studiert werden.
- 5.) Ein weiteres Ziel dieser Arbeit besteht darin, unter Beachtung der Ergebnisse beider Versuchsreihen Aussagen zu den möglichen neuronalen Mechanismen der funktionellen Erholung des VOR nach Hemilabyrinthektomie zu machen.

3. Experimentelle Methodik

=====

3.1. Einzelzellableitungen

3.1.1. Alter und Anzahl der Katzen

Die Ergebnisse wurden bei 24 Kontrolltieren und 15 rechtsseitig labyrinthektomierten erwachsenen Katzen erhoben. Das Geschlecht der Tiere spielte bei der Auswahl keine Rolle. Bei 13 der 24 Kontrolltiere war das Kleinhirn intakt geblieben, 10 von ihnen waren während des Versuchs paralyisiert (Alloferin^R, Roche (Alu-chroniumchlorid)) und wurden über eine zuvor in die Trachea eingeführte Kanüle (Tracheotomie) künstlich beatmet. Die anderen 3 Kontrolltiere erhielten keine Muskelrelaxantien. Bei 11 Kontrollkatzen war das gesamte mediale Kleinhirn bis auf Höhe des IV. Ventrikels weggesaugt worden, so daß der Hirnstamm in diesem Gebiet freilag. Bei 7 dieser Tiere wurden im paralyisierten, bei 4 weiteren im nicht paralyisierten Zustand Einzelzellableitungen durchgeführt. Bei sämtlichen 15 Katzen mit einseitiger Schädigung des VIII. Hirnnervs war das mediale Kleinhirn entfernt worden. 8 Tiere wurden im paralyisierten, 7 im nicht paralyisierten Zustand untersucht.

3.1.2. Hemilabyrinthektomie

Die Hemilabyrinthektomien wurden unter aseptischen Bedingungen und in Narkose (Nembutal^R (Pentobarbital-Natrium) 35 mg/kg KG i.p.) durchgeführt. Bei allen Tieren wurde die Labyrinthektomie jeweils auf der rechten Seite durch einen ventralen Zugang durchgeführt. Hierfür wurden die Katzen in einem Halteapparat auf dem Rücken gelagert. Nach einem medialen Hautlängsschnitt am Hals, sorgfältiger Präparation und Blutstillung wurde die Bulla tympanica rechts freigelegt und mit einer feinen Knochenzange zum Teil entfernt. Danach wurde das Septum entfernt. Dadurch wurde das runde Fenster der Cochlea sichtbar, das ebenfalls zerstört werden mußte, damit das membranöse Labyrinth sorgfältig entfernt werden konnte. An der Basis wurde hierauf das Ganglion Scarpae mit heraustretendem VIII. Hirnnerven sichtbar. Nach exakter Darstellung des Ganglions wurde dieses durch Elektrokoagulation sorgfältig zerstört, so daß nur noch ein kurzer proximaler Stumpf des VIII. Hirnnervs im Meatus acusticus internus stehenblieb. Die Wunde wurde sorgsam verschlossen; postoperativ erhielten die Katzen prophylaktisch Penicillin i.m.. Nach dem chirurgischen Eingriff wurden die Tiere in geräumigen Einzelkäfigen bzw. zu mehreren in größeren Räumen gehalten und, falls angezeigt, in den ersten Tagen zwangsernährt. Zwölf Katzen standen wir eine Erholungszeit von 1 Monat, 3 weiteren Katzen von je 8, 10 bzw.

12 Monaten zu.

3.1.3. Herstellung von Reiz- und Ableiteelektroden

Zur Herstellung der Reizelektroden wurde ein Silberdraht (ca. 5 cm lang) mit einem Durchmesser von 0,5 mm verwandt. Ein Ende dieses Drahtes wurde durch Erhitzen zu einer Kugel geformt, das andere Ende mit einem dünnen Kabel verlötet und sämtliche blanken Stellen des Drahtes mit Lack isoliert. Am Versuchstag wurde der Lack an der kugeligen Spitze entfernt und diese elektrolytisch in 4 M NaCl chloriert, um Polarisationsströme zu verhindern.

Bei den Kontrolltieren wurde jeweils eine dieser Silber-Silberchlorid-Elektroden im runden Fenster der Cochlea eingepaßt und mit Zahnzement fixiert. Eine indifferente Elektrode wurde an der Halsmuskulatur befestigt. In den hemilabyrinthektomierten Katzen wurde eine Stimulationselektrode am runden Fenster des verbliebenen intakten Labyrinths angebracht.

Zur Herstellung von Ableiteelektroden verwandten wir Filamentkapillare aus Borosilikatglas mit einem Außendurchmesser von 3,0 mm und einem Innendurchmesser von 1,5 mm. Mittels einer speziellen Zugmaschine wurden aus diesen Kapillaren die benötigten Mikroglasielektroden hergestellt, wobei man sehr darauf achten mußte,

daß deren dünne Spitzen (Spitzendurchmesser: ca. 0,1 mm) nicht gebogen waren. Anschließend wurden diese Mikroglasspipetten mit 2 M NaCl-Lösung gefüllt und ihr Eigenwiderstand gemessen. Die Spitzen mußten solange vorsichtig abgebrochen werden, bis der Widerstand bei ca. 4 M Ω lag. Einige der Mikropipetten füllten wir mit 0,5 M Na-Acetat- und 2%iger Pontamin-Blau-Lösung; der Eigenwiderstand dieser Elektroden sollte bei 8 - 12 M Ω liegen.

3.1.4. Einzelzellableitung

3.1.4.1. Vorbereitung

Die Vorbereitung, sowie der eigentliche Versuch, wurden unter einer Ketamin-Narkose durchgeführt. Initial erhielten die Tiere 20 mg/kg KG i.v. und weiterhin ungefähr alle 30 - 40 Min. eine Auffrischungsgabe von 2 mg über einen Venenkatheter in der V. brachialis. Zusätzlich wurde initial zur Vermeidung einer übermäßigen Speichelproduktion je nach Gewicht der Katze 0.5 - 1.0 ml Atropin i.m. gegeben. Bei Tieren, die wir im paralyisierten Zustand ableiten wollten, führten wir hierauf eine Tracheotomie durch. Anschließend folgte die zuvor beschriebene Implantation der Reizelektrode im Fenestra cochleae. Nach Teilfreilegung der Schädelkalotte führten wir eine Trepanation durch, indem wir ein ungefähr ein Franken großes Knochenstück occipital entfernten. Hierauf

eröffneten wir vorsichtig die Dura. Bei der Hälfte aller Kontrolltiere und bei sämtlich hemilabyrinthektomierten Tieren wurde nun der Mittelteil des Kleinhirns unter dem Operationsmikroskop abgesaugt, bis der Boden des IV. Ventrikels sichtbar wurde. Die so entstandene Wundhöhle wurde anschließend mit Ringerlösung, die auf ungefähr 40°C erwärmt worden war, aufgefüllt und mit Tupfern abgedeckt. Während der sich anschließenden, mindestens 2-stündigen Erholungsphase der Katze, überwachten wir ständig auf einem Monitor deren EKG, um notfalls bei auftretenden Kreislaufschwierigkeiten medikamentös intervenieren zu können. Während des gesamten Versuchs lag das Tier auf einem Heizkissen und seine Temperatur wurde rektal gemessen. Sobald die Körpertemperatur der Katze unter 38°C fiel, schaltete sich automatisch das Heizkissen ein.

3.1.4.2. Stimations- und Ableitungsverfahren

Zur gezielten Stimulation der Rezeptoren des horizontalen Bogengangs während Winkelbeschleunigung mußte der Kopf der Katze in einem stereotaktischen Rahmen mittels Ohrstangen, Kiefer- und Unterlidhalter, um 30° nasenwärts nach vorn gebeugt, genau fixiert werden. Der Körper der Katze lag auf einer mit dem Rahmen verbundenen Platte. Diese gesamte Einrichtung war fest auf einem von Hand bedienbaren Drehtisch montiert. Zur Fixation der Ableiteelektroden benutzten wir einen David-Kopf-

Manipulator, der den Vorteil hatte, daß man ihn direkt auf dem stereotaktischen Rahmen befestigen konnte und somit horizontale Verschiebungen des Manipulators parallel bzw. orthogonal zur Mittellinie des Katzenkopfes stattfanden.

Die im runden Fenster der Cochlea angebrachte Stimulationselektrode wurde während der Untersuchungen zur Verabreichung folgender Reizarten benutzt:

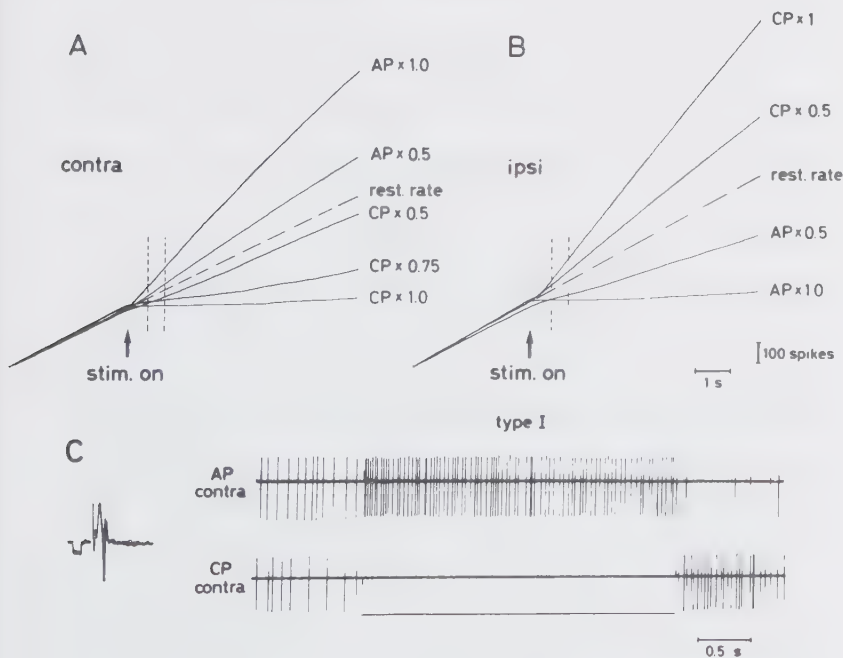
- 1.) Einzelschockreize. Sie wurden gegeben, um das durch den Reiz des VIII. Hirnnervs im Vestibulariskern hervorgerufene Feldpotential zu identifizieren, und die evozierte Aktivität einzelner Vestibulariskernneurone (V_n) in Beziehung zu den verschiedenen Komponenten (P , N_1 , N_2) dieses Potentials zu setzen.
- 2.) Galvanische Reizung des Labyrinths mit Anoden- bzw. Kathodenstrom. Ein elektrischer Reiz wirkt dadurch, daß er an der Zellmembran Potentialänderungen hervorruft. Der Anodenstrom bewirkt eine Hyperpolarisation, der Kathodenstrom eine Depolarisation. Die Intensität des polarisierenden Stroms betrug das 0.5 - 1.0-fache der Schwellenstromstärke (S_{ss}), die notwendig war, um mittels eines Kathodenpulsstoßes der Dauer von 0.1 ms ipsilateral das N_1 -Feldpotential hervorzurufen. Die Schwellenstromstärken lagen zwischen 40 - 500 μA , in der Regel um 100 μA . Die zu Beginn jedes Versuches gemessene Schwellenstromstärke wurde während der gesamten Ableitungszeit mehrmals überprüft.

Sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den hemilabyrinthektomierten Tieren wurde der rostromediale Anteil der bilateralen Vestibulariskerne mit den Mikroableiteelektroden systematisch untersucht. Nach Einführen der Elektrode in den Vestibulariskern, und Reizung des ipsilateralen VIII. Hirnnervs wurde das charakteristische Feldpotential mit seiner frühen positiven oder positiv-negativen Welle (P), seiner großen spitzen negativen Welle (N_1) und seiner zweiten kleineren negativen Welle (N_2) hervorgerufen. Dieses Feldpotential korreliert mit der Lokalisation der Mikroelektroden spitze im Vestibulariskern (Shimazu und Precht, 1965). An der Ableitstelle mit der höchsten N_1 -Potentialamplitude bestimmten wir die zuvor erwähnte N_1 -Schwellenstromstärke, um so in den verschiedenen Versuchstieren vergleichbare Reizstromstärken zu erhalten. Das vestibuläre Feldpotential konnte außerdem als sicheres Hilfsmittel zum Auffinden der Vestibulariskerne benutzt werden. Bei den Kontrolltieren mit intaktem Kleinhirn, bei denen an Hand von Koordinatendaten eines stereotaktischen Atlases des Katzenhirns die Ableiteelektroden durch das Kleinhirn in den Hirnstamm eingeführt werden mußten, war das Feldpotential die einzige zusätzliche Orientierungsmöglichkeit. Mit Hilfe des Operationsmikroskops war es hingegen bei Katzen, in denen der Mittelteil des Kleinhirns entfernt worden war, einfach, symmetrische Elektrodenspuren innerhalb der bilateralen Vestibulariskerne zu untersuchen. Bei den Kontrolltieren wurde auf

beiden Seiten die N_1 -Schwellenstromstärke bestimmt und systematisch Vestibulariskernneurone aufgesucht und abgeleitet. Die Untersuchung der hemilabyrinthektomierten Tiere begann immer auf der intakten Seite. Bei den meisten Tieren fanden wir gleich beim ersten Eindringen der Elektrode in den Vestibulariskern auf Rotation antwortende Zellen. Nachdem die N_1 -Schwellenstromstärke bestimmt und einige V_n auf der intakten Seite gesammelt worden waren, wurde die Ableitelektrode zu einem annähernd symmetrischen Punkt auf der deafferentierten Seite gebracht. Diese wurde wesentlich länger auf rotationssensitive Zellen hin untersucht. Die Prozedur des Hin- und Herspringens zwischen den beiden Vestibulariskernen wiederholte sich während des akuten Experiments mehrmals.

Sobald eine Zelle isoliert werden konnte, wurde zunächst ihr Antwortverhalten auf Winkelbeschleunigung durch manuelle Rotation des Drehtisches nach beiden Richtungen geprüft. Nur Zellen mit einem Typ I bzw. Typ II Antwortmuster wurden weiterhin getestet. Das Reizprotokoll begann mit einer 3 s Kontrollperiode, der in der Regel eine 3 s dauernde Polarisationsperiode folgte (Fig. 2 A, B; beachte: in diesem Beispiel wurde der Stimulus während der gesamten Darstellung gegeben). Im allgemeinen wurde zur Berechnung der Zellantworten der Durchschnitt von 3 Protokollen pro Reiz gebildet, wobei der Zelle zwischen den einzelnen Durchgängen genügend Zeit zur Verfügung stand, ihre Ruheentladung wiederzuerlangen,

Fig. 2. Antworten von Typ I V_n bei Kontrolltieren auf Stimulation der Labyrinth mit Anoden (AP) - bzw. Kathodenstrom (CP). A und B: CFD-Graphen (cumulative frequency distribution-graphs) als Antwort auf Stimulation des contra (A) - bzw. ipsilateralen (B) Labyrinths mit polarisierendem Strom, dessen Stromstärke als Vielfaches der notwendigen Schwellenstromstärke zur Produktion des N_1 -Feldpotentials angegeben ist. Die gestrichelten schrägen Linien geben die Verlängerung der Ruheentladung an, die vor Beginn der Stimulation gemessen wurde. Die beiden vertikal gestrichelten Linien begrenzen das Zeitintervall innerhalb dem die Berechnung der Antwortgrößen in Extraspikes/s durchgeführt wurde (siehe Text). In diesem Beispiel wurde der Stimulus während der gesamten Darstellung gegeben. C: Aufzeichnung der Aktivität einer anderen Typ I Zelle während Reizung des contralateralen Labyrinths mit polarisierendem Strom; die durchgezogene Linie zeigt die Stimulationsdauer an. Der Einsatz demonstriert die Antwort dieser Zelle auf Einzelschockstimulation des ipsilateralen VIII. Hirnnervs; beachte, diese Zelle wird nach der Spitze des N_1 -Potentials aktiviert.



die sie vor der ersten Stimulation hatte. Bei den Kontrolltieren wurden die Antworten auf ipsi- und contralaterale Anoden- bzw. Kathodenstromreizung gemessen; bei den hemilabyrinthektomierten Tieren untersuchten wir das Antwortverhalten der Zellen beider Vestibulariskerne nach Reizung des intakten Labyrinths mit Anoden- bzw. Kathodenstrom.

Das Spike-Signal der extrazellulären Ableitung wurde verstärkt, auf einem Oszilloskop (Gross Physioscop G 102, Dr. Tönnies) dargestellt und auf einen Audiomonitor überspielt. Dasselbe Signal wurde, nachdem es einen Fensterdiskriminator (Mentor N 750 Spike Analyser) durchlaufen hatte, um exakt die Spikes einer Zelle zu isolieren, in einen Nicolet-Averager zur Konstruktion eines Peristimuluszeithistogramms (PSTH) gegeben. Für einen Reizdurchgang standen zur Antwortaufzeichnung 1024 bits (1 bit/10 ms) zur Verfügung. Die Erstellung des Histogramms wurde extern durch den Pulsgenerator getriggert. Das Histogramm wurde mit der Nicolet-Maschine integriert (cumulative frequency distribution, CFD) und anschließend auf ein digitales Speicherband (Kennedy Model J 700-Speicherband) überspielt, von wo es jederzeit zur weiteren Analyse abgerufen werden konnte.

3.1.5. Datenauswertung

Die Antworten der V_n auf horizontale Reizung wurden mit Hilfe des Oszilloskops und des Audiomonitors beurteilt und je nach ihrem Antwortverhalten während ipsi- und contralateraler Rotation als Typ I bzw. Typ II klassifiziert. Die Antworten auf Einzelschockstimulation des VIII. Hirnnervs und zum Teil auch nach galvanischer Reizung eines Labyrinths wurden photographiert. Die Filme wurden zur Auswertung von Latenzzeiten und anderen Antwortcharakteristika herangezogen (Fig. 2 C). Die Berechnung der Ruheentladung und die Auswertung der Antworten nach polarisierender Reizgabe nahmen wir an Hand der CFD-Graphen vor, die wir nach Überspielen der Daten vom Speicherband in die Nicolet-Speicher mit Hilfe eines Hewlett-Packard X-Y-Schreibers aufzeichnen ließen.

Aus den Anstiegen der jeweiligen Integralabschnitte des CFD-Graphen berechneten wir die Entladungsrate/s. Zur Bestimmung der Ruheentladung benutzten wir den Kurvenabschnitt während der 3 Sekunden vor Reizbeginn. Die Zu- bzw. Abnahme der Ruheentladung nach polarisierendem Reiz gaben wir als Extraspikes/s an, d. h. als die Differenz zwischen Ruheentladung und Antwortentladungsrate, die wir aus dem Anstieg der CFD's während einer Zeitspanne von 0.5 s berechneten, beginnend 0.5 s nach Start des polarisierenden Reizes. Die Meßverzögerung von 0.5 s nach Reizbeginn wurde eingeführt, um Beeinflussungen der

Meßdaten durch gelegentlich früh nach Reizgabe auftretende Artefakte zu verhindern.

Sämtliche Signifikanzaussagen wurden, wenn nicht im Text anders angegeben, an Hand des zweiseitigen U-Tests von Wilcoxon, Mann und Whitney (Vergleich zweier unabhängiger Stichproben) mit $P > 0.05$ getroffen.

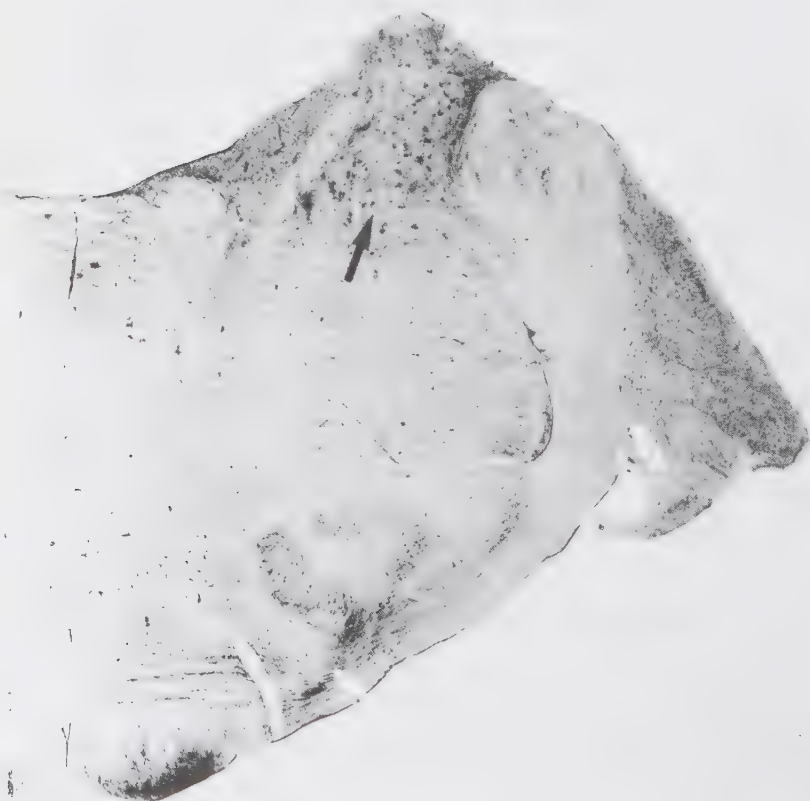
3.1.6. Histologische Untersuchungen

Bei jedem Experiment markierten wir mehrere Ableitstellen, an denen wir Typ I und/oder Typ II Zellen gefunden hatten. Die Markierung erfolgte mit Pontamin-Blau (siehe Abschnitt 3.1.3.), das wir über die Ableiteelektroden iontophoretisch einführten. Die Lokalisation dieser blauen Punkte identifizierten wir zunächst in den ungefärbten, frontalen Serienschnitten durch die Vestibulariskerne. Hierzu wurde zunächst eine intracardiale Perfusion mit 10 % Formalinlösung durchgeführt und der Hirnstamm herauspräpariert. Dann wurde dieser für ungefähr 10 Tage in Formalinlösung und darauf für weitere 3 - 5 Tage in eine 30 % Sucrose-Lösung gelegt. Mit Hilfe eines Kältemikrotoms wurden 30 μ dicke Schnitte angefertigt. Anschließend wurden die ausgesuchten Schnitte mit Neutralrot gefärbt und die Farbstoffpunkte mikroskopisch den verschiedenen Abschnitten des Vestibulariskerngebietes zugeordnet. Die meisten Markierungen fanden wir im rostralen Anteil des

medialen Nucl. vestibularis (Fig. 3).

Bei zwei chronisch hemilabyrinthektomierten Katzen (6 bzw. 8 Monate p.o.) untersuchten wir die bilateralen medialen Vestibulariskerne in verschiedenen rostro-caudalen Ebenen auf Anzahl und Größe ihrer Zellen. Hierzu wurden 30 μ dicke Schnitte des Hirnstamms, wie oben beschrieben, angefertigt und mit Kresylviolett gefärbt. Unter dem Mikroskop markierten wir in analogen Schnitten auf beiden Seiten ungefähr symmetrische Abschnitte innerhalb des medialen Vestibulariskerns und identifizierten an Hand ihrer charakteristischen Nucleoli einzelne vestibuläre Zellen, indem wir systematisch das markierte Feld daraufhin absuchten. Sobald eine vestibuläre Zelle erkannt worden war, wurde der Umriß ihres Zellkörpers sorgfältig auf einem mit dem Computer (PDP 11/20) verschalteten X-Y-Zeichenbrett (Tektronix 4953) unter mikroskopischer Sicht nachgezogen. Mittels eines Programms berechnete der Computer die Anzahl der eingegebenen Zellen und die Verteilung ihrer Zellgröße. In Fig. 10 ist der Computerausdruck der Ergebnisse einer Katze dargestellt.

Fig. 3. Mikrophotographie eines histologischen Schnittes durch den Hirnstamm, der die Farbmarkierung im rostralen Anteil des medialen Nucl. vestibularis (Pfeil) zeigt.



3.2. Funktionelle Erholung des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) nach Hemilabyrinthektomie

3.2.1. Alter und Anzahl der Katzen

Für diese Untersuchungen wurden zwei Gruppen von Katzen ausgewählt: Die erste Gruppe setzte sich aus 8, als erwachsene Tiere operierten Katzen zusammen, bei denen der VOR vor und zu verschiedenen Zeitpunkten (1 - 244 Tage) nach einseitig durchgeführter Labyrinthektomie gemessen wurde, um so die kurzfristige Erholung zu beobachten.

Tab. 1: Zeitplan der Untersuchungen

Katze	Symbol in Fig.12	Zahl der Messung nach Labyrinthektomie in Tagen					
		1.	2.	3.	4.	5.	6.
KHM 38	⚙	4	8				
KHM 39	★	6	10				
KHM 42	✕	9					
KHM 43	●	4/5	10	23			
KHM 46	□	2/3	8	15	32/35		
KHM 48	△	2	8	79	244		
KHM 50	○	1	8	32	95		
KHM 51	■	1	3	5	8	23	192

An Hand der zweiten Gruppe (6 Katzen) wurden die langfristigen adaptiven Veränderungen des vestibulo-okulären Systems nach Hemilabyrinthektomie untersucht. Bei diesen Tieren lag zum Zeitpunkt der ersten VOR-Messung die Operation 10.5 - 22 Monate zurück. Zwei dieser Katzen waren als erwachsene Tiere operiert worden, die 4 weiteren im Alter von 6 Wochen. Während der Erholungszeit hatten die Tiere die Möglichkeit, sich - meist in Gruppen - frei in großen Käfigen zu bewegen.

3.2.2. Vorbereitung der Katzen

Die horizontalen Augenbewegungen wurden über Silber-Silberchlorid-Elektro-Oculogramm (EOG)-Elektroden abgeleitet, die permanent auf beiden Seiten im lateralen Anteil der knöchernen Augenhöhle implantiert worden waren. Eine dritte, indifferente Elektrode wurde am hinteren Teil des knöchernen Frontalsinus in Höhe der Mittellinie befestigt. Zur Fixation des Katzenkopfes während der Stimulationsversuche wurde auf einem kleinen Anteil der Schädelkalotte aus Zahnzement eine Haltevorrichtung angebracht. Diese Vorbereitungen wurden in der ersten Tiergruppe zum Ableiten des Kontroll-EOG's vor Setzen der Läsion getroffen, in der zweiten Gruppe wurden diese Operationen 3 - 4 Tage vor der ersten Ableitung durchgeführt.

Bei allen Tieren wurde auf der rechten Seite eine Labyrinthek-

tomie vorgenommen. Diese Operation wurde, wie in Abschnitt 3.1.2. beschrieben, durchgeführt, jedoch mit folgender Ausnahme: Bei Tieren, bei denen am folgenden Tag der VOR getestet werden sollte, wurde an Stelle einer Nembutal- eine Ketalar-Narkose (20 mg/kg KG i.v.) angewandt.

3.2.3. Stimulation

Während des Versuchs befand sich die Katze in einer bequemen Kiste, die jedoch zu große Bewegungen verhinderte. Der Kopf war mittels des Zementsockels und Halterahmen fest an der Kiste fixiert. Die Kiste war so auf einem Drehtisch (Dr. Toennies) befestigt, daß sich der Kopf direkt über der vertikalen Achse des Tisches befand. Unmittelbar vor Versuchsbeginn wurde den Katzen Amphetamin-Sulfat (0.5 mg/kg KG) i.m injiziert, um sie wach zu halten.

Die vestibuläre Reizung der Tiere im Dunkeln bestand aus sinusoidalen, horizontalen Rotationen und aus Geschwindigkeitsstufenreizen. Die Frequenzen der sinusoidalen Oszillationen lagen zwischen 0.05 und 1.0 Hz, ihre Amplituden zwischen 5 und 65°/s. Lediglich gegen Ende dieser Versuche stand ein stärkerer Drehtisch zur Verfügung, mit dem Geschwindigkeiten bis zu 160°/s erreicht werden konnten. Bei den Geschwindigkeitsstufenreizen wurde der

Tisch mit einer konstanten Beschleunigung von $100^0/s^2$ bis zum Erreichen der Endgeschwindigkeit, die zwischen $20 - 160^0/s$ lag, rotiert. Diese Geschwindigkeit wurde dann für $20 - 30$ s konstant gehalten, und schließlich mit konstanter Beschleunigung ($100^0/s^2$) abgebremst. Zwischen den einzelnen Versuchsdurchgängen wurde jeweils abgewartet, bis die durch den vorangegangenen Stimulus hervorgerufenen Veränderungen abgeklungen waren. Da die Kalibration des EOG-Signals im Licht vorgenommen worden war, wurde darauf geachtet, die Tiere nicht zu lange im Dunkeln zu testen; nach jedem Versuchsdurchgang wurde wieder Licht angeschaltet.

3.2.4. Messungen der Augenbewegungen und Kalibration

Das Augenpositionssignal wurde mittels eines Gleichstrom-Differential-Verstärkers verstärkt. Die Augengeschwindigkeit wurde durch Differenzierung des Positionssignals erhalten. Augenposition, Augengeschwindigkeit, Tischposition oder -geschwindigkeit, Zeit und Lichtsignal wurden simultan auf einem Schreiber (Brush-Gould recorder) dargestellt.

Die Kalibration des EOG-Signals wurde bei jedem Kontrolltier auf zweierlei Art und Weise durchgeführt:

- 1.) Die Tiere wurden im Licht vor einem gleichmäßig gemusterten Hintergrund rotiert. Die Stimulationsfrequenz lag zwischen 0.1 - 0.25 Hz mit einer max. Geschwindigkeit von 20 - 30°/s. Die Kalibration basierte auf der Annahme, daß die kompensatorischen Augenbewegungen unter diesen Bedingungen einen Verstärkungsfaktor der Größe 1 haben (Keller, Precht, 1979).
- 2.) Die Katzen wurden mit konstanter Geschwindigkeit von 10°/s vor einem kontrastreichen Hintergrund rotiert, bis die Augengeschwindigkeit ihr "steady state" erreicht hatte. Bei der Kalibration nach dieser Methode ging man von der Annahme aus, daß die Geschwindigkeit der langsamen Phase des "steady state's" des optokinetischen Nystagmus (OKN) gleich war der relativen Geschwindigkeit der sichtbaren Umgebung (hier 10°/s). Bei allen Kontrollkatzen ergaben beide Kalibrationsmethoden annähernd gleiche Ergebnisse.

Um die so bei Kontrolltieren durchgeführte Kalibration auch während der Erholungsphase nach Hemilabyrinthektomie noch anwenden zu können, ist es wichtig, daß die EOG-Elektroden für einen langen Zeitraum stabil bleiben. In einer Arbeit von Bond und Ho (1970) wurde über eine sehr gute Stabilität der von uns verwandten EOG-Elektroden über einen Zeitraum von 6 Monaten berichtet. Außerdem konnten wir zeigen, daß einige Monate nach Hemilabyrinth-

ektomie die Augenbewegungen im Licht, hervorgerufen durch langsame sinusoidale Stimulation (Frequenzen zwischen 0.1 - 0.5 Hz), Amplituden hatten, die denen der Kontrollwerte sehr nahe kamen. Die Tatsache, daß der VOR im Licht zu dieser Zeit eine bemerkenswerte Regularität aufweist, und daß der VOR-Verstärkungsfaktor dem des OKN bei einer konstanten Geschwindigkeit von $10^0/s$ entspricht, läßt die Annahme zu, daß diese Antworten bei den chronisch hemilabyrinthektomierten Tieren vollständig kompensiert sind, und daß die Kalibration, verglichen mit den Kontrollwerten, keine großen Veränderungen erfahren hatte. Deshalb benutzten wir für die Kalibration in der zweiten Gruppe der chronischen Katzen den VOR im Licht bei niedriger Stimulationsfrequenz und den OKN bei $10^0/s$. Obwohl diese Kalibrationsmethode keine absolut präzise Messung erlaubt, hat man doch eine zuverlässige Bezugsgröße, um die Veränderungen des VOR bei den chronisch hemilabyrinthektomierten Tieren zu verschiedenen Zeiten der langfristigen Kompensation zu beobachten.

3.2.5. Datenauswertung

Die VOR-Antworten nach Geschwindigkeitsstufenreizen wurden von Hand analysiert, das Maximum, indem der Maximalwert der Geschwindigkeit der langsamen Phase bestimmt wurde.

Diese Größe erhielt man, indem man zunächst die Geschwindigkeit des Spontannystagmus vor der Reizgabe bestimmte und diesen Wert von der absoluten Augengeschwindigkeit subtrahierte.

Die Auswertung der VOR-Antworten nach sinusoidaler Reizung wurde mit Hilfe eines Computers (PDP 11/20) vorgenommen. Dafür mußten die Meßergebnisse, die zunächst auf Papier ausgedruckt worden waren, über ein mit dem Computer verbundenes X-Y-Zeichenbrett (Tektronix 4953) in eine digitale Speicherform überführt werden. Hierzu zogen wir sorgfältig die Anteile des Augengeschwindigkeitssignals mit einem Stift nach, die den sinusoidal modulierten, langsamen Phasen des Nystagmus entsprachen. Diese Art der Dateneingabe war zwar sehr zeitaufwendig, hatte aber folgende Vorteile:

- 1.) Die schnellen Phasen des VOR-Signals wurden korrekt gefiltert.
- 2.) Es wurden nur Artefakt-freie Zyklen des Augengeschwindigkeitssignals gespeichert.

Für jeden Stimulus wurden mehrere Zyklen eingegeben, zusätzlich der Nulldurchgang auf der Augengeschwindigkeitsskala und Beginn und Ende einer Periode auf der Tischpositions- bzw. geschwindigkeitsskala. An Hand dieser Eingaben konnte, unter Anwendung der Fourier Approximation

nach der ersten Harmonischen, für die gespeicherten Zyklen die am besten passende Sinusfunktion bestimmt werden. Die Voraussetzung für die Anwendung der Fourier Approximation nach der ersten Harmonischen:

$f(t) = A \cdot \sin(\omega t + \varphi) + K$ war gegeben, da die Reizantwort die gleiche Periode wie der Stimulus besaß.

Folgende Parameter mußten berechnet werden: A = Amplitude, φ = Phasenverschiebung bzgl. der Phase des Stimulus und K = Konstante. Die Konstante K gibt die Höhe der Gleichstrom (DC)-Verschiebung an, die hervorgerufen wird durch den Spontannystagmus, falls vorhanden, und aus verschiedenen Gründen nicht im voraus bestimmt werden kann (siehe 4.2.2.). Die Zuverlässigkeit dieser Auswertungsmethode wird durch folgende Beobachtungen unterstützt:

- 1.) Es stellt sich heraus, daß die so berechnete DC-Verschiebung die Grundlinie ist, die die gesamte Periode der Sinusmodulation in zwei Halbzyklen mit gleicher Dauer teilt. Dies ergibt sich selten, wenn man den Spontannystagmus in Ruhe als Referenzlinie wählt.
- 2.) Die Linearität des VOR bleibt bewahrt.
- 3.) Die so berechneten Antwortamplituden überlappen sehr gut mit den Auswertungsergebnissen nach Geschwindigkeitsstufenreizung in Kontrolltieren.

Erschwerend kommt bei der Auswertung der sinusoidalen Reizantworten hinzu, daß bei den hemilabyrinthektomierten Tieren, während Rotation zur operierten Seite, solange noch ein Spontannystagmus besteht, die dadurch bedingte VOR-Asymmetrie und Reizantwortverzerrung die Approximation mit einer Sinusfunktion vollkommen unmöglich macht. Deshalb wurden die Reizantworten nach Rotation zur operierten Seite nur an Hand der Antworten auf Geschwindigkeitsstufenreize ausgewertet. Ferner durften zur Analyse der Antworten nach Rotation zur gesunden Seite nur die entsprechenden halben Zyklen (das Intervall $\pm 80^\circ$ bzgl. pos. oder neg. Maximum der Augengeschwindigkeit) eingegeben werden. Um die Gültigkeit dieser Methode zu demonstrieren, konnten wir bei den Kontrolltieren zeigen, daß die Parameter (A , K , φ), die nach Eingabe aller Punkte oder nur der halben Zyklen berechnet wurden, annähernd die gleichen waren.

3.3. Tabelle für Abkürzungen

AP	Anodenstrom
CFD	Cumulative frequency distribution
contra (c)	contralateral
CP	Kathodenstrom
EOG	Elektrooculogramm
i.m.	intramuskulär
i.p.	intraperitoneal
ipsi (i)	ipsilateral
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
M	molar
m	Milli-
M Ω	Megaohm
N	Teilchenzahl
N.	Nervus
Nucl.	Nucleus
OKN	Optokinetischer Nystagmus
p.o.	post operationem
PSIH	Peristimuluszeithistogramm
s	Sekunde
Sss	Schwellenstromstärke
sup.	superior
V	Volt
V.	Vena
V _n	Vestibulariskernneurone
VOR	Vestibulo-okulärer Reflex
$\bar{x}$	Durchschnitt
μA	Mikroampere

4. Ergebnisse =====

4.1. Einzelzellableitungen bei Kontrolltieren und hemilabyrinthektomierten Tieren

4.1.1. Anzahl der Typ I und Typ II Zellen

4.1.1.1. Kontrolltiere

Bei 24 Katzen mit beidseits intaktem Labyrinth wurden in den medialen vestibulären Kernen unter verschiedenen Bedingungen (siehe Abschnitt 3.1.1.) systematisch nach Vestibulariskernneuronen gesucht, wobei nur die Zellen gezählt wurden, die sich während der Winkelbeschleunigung nach beiden Richtungen eindeutig als Typ I Zellen (Zunahme der Entladung bei Rotation zur ipsilateralen bzw. Abnahme der Entladung bei Rotation zur contralateralen Seite) oder als Typ-II Zellen (umgekehrtes Antwortverhalten wie Typ I) verhielten. Bezüglich des Auftretens von Typ I und Typ II Zellen bestand ein Unterschied zwischen den Katzen mit intaktem Kleinhirn und denen, deren Mittelteil des Kleinhirns weggesaugt worden war. In der Gruppe der Katzen mit intaktem Kleinhirn ($N = 13$) wurden 57 Typ I und 20 Typ II Zellen (Verhältnis $^{II}/I = 0.35$) gefunden, während bei den Katzen ohne Vermis ($N = 9$) 82 Typ I und 18 Typ II Zellen (Verhältnis $^{II}/I = 0.22$) gezählt wurden (siehe Tab. 2a).

Die meisten Zellen wurden im rostralen Anteil des medialen vestibulären Kerns gefunden. Zum Teil lagen sie wie in "Nestern" zusammen und es war schwierig, einzelne Zellen zu isolieren, da der gesamte Hintergrund ein Typ I Antwortverhalten zeigte. Gezählt wurden nur die Zellen, die exakt isoliert werden konnten.

4.1.1.2. Hemilabyrinthektomierte Tiere

Es wurden 15 hemilabyrinthektomierte Katzen untersucht. Bei 12 von ihnen lag die Operation 1 Monat, bei den anderen 3 Katzen 8 - 12 Monate zurück.

Wie in der Einleitung kurz beschrieben, sind die horizontalen Kanalneurone nicht nur über die Kommissurenbahnen des Hirnstamms (Shimazu und Precht, 1966), sondern auch über eine transcerebelläre Schleife, die den Nucl. fastigiatus enthält (Furuya, Kawano, Shimazu, 1975), verbunden. Da wir vor allem an einem Vergleich der Effektivität der vestibulären Kommissurenbahnen des Hirnstamms in Kontrolltieren und hemilabyrinthektomierten Tieren interessiert waren, wurde bei sämtlichen Tieren einige Stunden vor der ersten Ableitung das mediale Kleinhirn entfernt.

a) Intakte Seite:

Auf der intakten Seite war es sehr einfach, Typ I Neurone zu finden. Wie bei den Kontrolltieren lagen sie oftmals

in "Nestern" zusammen und der Hintergrund zeigte ein geschlossenes Typ I Antwortverhalten. Die Anzahl der Typ I Zellen entsprach ungefähr der bei den Kontrolltieren. 66 Typ I und lediglich 3 Typ II Zellen wurden gezählt (siehe Tab. 2b).

b) Deafferentierte Seite:

Die auffallendste Besonderheit dieser Seite war das im Vergleich zur intakten Seite wesentlich geringere Auftreten von Typ I Zellen. Zwar konnten wir auf der deafferentierten Seite in jedem Tier einige Typ I Zellen (zw. 1 - 10 Zellen, i.d.R. 1 - 5 Zellen/Tier) finden, jedoch war der Unterschied zur intakten Seite ausnahmslos in jeder Katze, die wir untersuchten, enorm. Das bei Kontrolltieren und auf der intakten Seite in hemilabyrinthektomierten Tieren häufig auftretende Phänomen, daß der gesamte Hintergrund geschlossen ein Typ I Antwortverhalten zeigte, wurde auf der operierten Seite kein einziges Mal beobachtet. Bei den 15 operierten Tieren wurden 54 Typ I Zellen gefunden, d. h. im Schnitt 3,6 pro Katze. Vergleicht man diesen Durchschnittswert mit dem der Kontrolltiere ohne mediales Kleinhirn von 9,2 Typ I Zellen pro Katze, so könnte man leicht die Schwierigkeit des Auffindens dieser auf Rotation antwortenden Zellen im deafferentierten Kern unterschätzen:

- 1.) Bei den Kontrolltieren wurden nur die Typ I Zellen gezählt, die sowohl exakt isoliert als auch voll ausge-

testet werden konnten, während bei den hemilabyrinthektomierten Katzen sämtliche Typ I Zellen in die Zählung aufgenommen wurden, auch wenn sie nicht ganz durchgetestet werden konnten.

- 2.) Außerdem nahm der Test einer Typ I Zelle bei den Kontrolltieren, da deren Antworten bzgl. galvanischer Reizung beider Labyrinthorgane gemessen werden mußten, wesentlich mehr Zeit in Anspruch, als der einer Zelle der deafferentierten Seite, da hier nur das intakte Labyrinth stimuliert werden konnte.

Ferner würde der einfache Vergleich der Anzahl der Typ I Zellen auf der intakten Seite ($N = 66$) mit der auf der deafferentierten Seite ($N = 54$) einen vollkommen falschen Eindruck bzgl. der großen Schwierigkeit, Typ I Neurone auf der lädierten Seite zu finden, vermitteln. Wie schon in der Methodik (Abschnitt 3.1.4.2.) kurz beschrieben, untersuchten wir die Vestibulariskerne der deafferentierten Seite wesentlich intensiver und zeitaufwendiger als die der intakten Seite. Lediglich zur Kontrolle wechselten wir ab und zu während der intensiven Suche nach rotationssensitiven Zellen auf der deafferentierten Seite zu symmetrischen Punkten der intakten Seite. Dort registrierten wir das Feldpotential, sammelten einige Zellen, um dann sofort die Untersuchung der deafferentierten Seite fortzusetzen.

Auf der operierten Seite wurden 25 Typ II Zellen gezählt, d. h. im Schnitt 1,7 Neurone pro Katze. Somit bestand kaum ein Unterschied bzgl. der Vorkommenshäufigkeit der Typ II Zellen im Vergleich zu den Kontrolltieren ohne mediales Kleinhirn. Bei ihnen fanden wir 2 Typ II Neurone pro Katze (siehe Tab. 2).

Das Verhältnis Typ II/Typ I Zellen auf der deafferentierten Seite beträgt für alle Katzen (paralysierte und nicht paralysierte) 0.46; berechnet man dieses Verhältnis für die paralysierten und nicht paralysierten Tiere getrennt, so erhält man die Werte 0.29 bzw. 0.70. Der hohe Wert bei den nicht paralysierten Tieren kommt dadurch zustande, daß in einer Katze 10 Typ II Zellen (Verhältnis Typ II/Typ I = 2.0) gefunden wurden, hingegen in den anderen sechs nicht paralysierten Tieren - analog zu den paralysierten - jeweils nur 1 - 2 Typ II Zellen. Daraus schlossen wir, daß bei chronisch hemilabyrinthektomierten Tieren weder die Vorkommenshäufigkeit rotationssensitiver Zellen noch das Verhältnis Typ II/Typ I Zellen durch die Durchführung einer Paralyse beeinflusst wurde.

Tab. 2: Anzahl der Vestibulariskernneurone bei Kontrolltieren und hemilabyrinthektomierten Tieren.

a) Kontrolltiere

Präparation	Katze	Typ I	Typ II	Typ II
				Typ I
Kleinhirnmittelteil entfernt,	CP 13	5	3	0.60
paralysiert	CP 18	1	1	1.00
	CP 19	5	1	0.20
	CP 22	14	2	0.14
	CP 28	2	-	0.00
	CP 29	23	8	0.35
	CP 31	6	-	0.00
Kleinhirnmittelteil entfernt, nicht paralysiert	CP 36	14	3	0.21
	CP 48	12	-	0.00
Σ	9	82	18	0.22
Kleinhirn intakt, paralysiert	CP 2	5	-	0.00
	CP 3	6	2	0.33
	CP 4	-	1	-
	CP 5	4	1	0.25
	CP 6	8	1	0.13
	CP 7	2	4	2.00
	CP 8	1	-	0.00
	CP 10	7	4	0.57
	CP 15	1	1	1.00
	CP 16	3	5	1.67
Kleinhirn intakt, nicht paralysiert	CP 39	3	-	0.00
	CP 40	10	1	0.10
	CP 44	7	-	0.00
Σ	13	57	20	0.35

4.1.2. Ruheentladung der Typ I und Typ II Zellen

4.1.2.1. Kontrolltiere

Die Ruheentladungen der Typ I und Typ II Zellen bei Katzen mit intaktem Kleinhirn und solchen, bei denen das mediale Kleinhirn entfernt worden war, zeigten keinen signifikanten Unterschied. Außerdem konnte kein signifikanter Unterschied zwischen paralysierten und nicht paralysierten Katzen innerhalb dieser beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Tab. 3: Ruheentladung Typ I Zellen bei Kontrolltieren

Präparat	N	$\bar{x}$	s
Kleinhirn intakt, paralysiert	29	20.7	13.1
Kleinhirn intakt, nicht paralysiert	16	21.4	12.6
Mittelteil des Kleinhirns entfernt, paralysiert	51	22.6	13.8
Mittelteil des Kleinhirns entfernt, nicht paralysiert	26	24.6	16.6

Tab. 4: Ruheentladung Typ II Zellen bei Kontrolltieren

Präparat	N	$\bar{x}$	s
=====			
Kleinhirn intakt, paralysiert und nicht paralysiert	18	24.7	15.6
Mittellinie Kleinhirn entfernt, paralysiert und nicht paralysiert	16	30.8	13.3

(N: = Anzahl)

$\bar{x}$: = durchschnittliche Ruheentladung in spikes/s

s: = Standardabweichung in spikes/s)

Deshalb konnten von allen Kontrolltieren die Ergebnisse zusammengefaßt und die durchschnittliche Ruheentladung berechnet werden.

Für die Typ I Zellen betrug sie: 22.4 ± 14.0 spikes/s (N = 122)

und für die Typ II Neurone: 27.6 ± 14.7 spikes/s (N = 34)

4.1.2.2. Hemilabyrinthektomierte Tiere

a) Intakte Seite:

Da kein signifikanter Unterschied in der Ruheentladung der Typ I Zellen der paralysierten und nicht paralysierten Katzen bestand, konnten die Meßwerte der beiden Präparationen zu einer durchschnittlichen Ruheentladung von 17.4 ± 13.0 spikes/s (N = 48) zusammengefaßt werden. Dieser Durchschnittswert ist signifikant niedriger als der der Typ I Zellen bei den Kontrolltieren ohne mediales Kleinhirn.

Tab. 5: Ruheentladung Typ I Zellen, intakte Seite

Präparat	N	$\bar{x}$	s
Mittelteil des Kleinhirns entfernt, paralysiert	10	14.2	10.3
Mittelteil des Kleinhirns entfernt, nicht paralysiert	38	18.2	13.7

Nur 3 Typ II Zellen wurden auf der intakten Seite gezählt.

b) Deafferentierte Seite

Faßt man die Ergebnisse der paralysierten und nicht paralysierten Katzen wiederum zusammen, so ergaben sich für die Vestibulariskernneurone folgende durchschnittliche Ruheentladungswerte: Typ I: 13.2 ± 10.4 spikes/s (N = 45), Typ II: 19.9 ± 10.4 spikes/s (N = 23). Vergleicht man diese Werte mit den durchschnittlichen Ruheentladungsraten der Typ I und Typ II Zellen bei den Kontrolltieren ohne mediales Kleinhirn, so besteht für beide Zellpopulationen ein signifikanter Unterschied. Keinen statistischen Unterschied hingegen ergibt der Vergleich der Ruheentladung der Typ I Zellen auf der intakten Seite mit der der Typ I Neuronen auf der deafferentierten Seite in hemilabyrinthektomierten Tieren.

Tab. 6: Ruheentladung Typ I und Typ II Zellen, deafferentierte Seite

Präparat	<u>Typ I</u>			<u>Typ II</u>		
	N	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	s
Mittelteil des Kleinhirns entfernt, paralysiert	28	10.9	9.0	9	14.9	9.5
Mittelteil des Kleinhirns entfernt, nicht paralysiert	17	17.1	11.8	14	23.0	10.0

Betrachtet man die Ergebnisse bei den paralyisierten und nicht paralyisierten Tieren getrennt (Fig. 4), so lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- 1.) Es besteht sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den hemilabyrinthektomierten Tieren insgesamt der deutliche Trend, daß die Ruheentladung der Vestibulariskernneurone in den paralyisierten Katzen niedriger als in den nicht paralyisierten ist. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Lediglich auf der deafferentierten Seite kommt es zu einer signifikanten Reduktion der mittleren Ruheentladung bei paralyisierten Tieren.
- 2.) Vergleicht man daher die Ruheentladung der Typ I und Typ II Zellen der deafferentierten Seite für beide Präparationen getrennt mit der der Kontrolltiere, so ergibt sich für die paralyisierten Katzen ein signifikanter, für die nicht paralyisierten Katzen hingegen kein signifikanter Unterschied.
- 3.) Sowohl für die paralyisierten als auch die nicht paralyisierten Katzen besteht kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Ruheentladung der Typ I Zellen der intakten Seite mit der der Typ I Neurone der deafferentierten Seite.

Fig. 4. Vergleich zwischen den Ruheentladungen der Typ I Zellen bei Kontrolltieren (intact animals; offene Blöcke) mit denen bei hemilabyrinthektomierten Tieren (lesioned animals; schraffierte Blöcke) auf der intakten (intact) - bzw. lädierten (lesioned) Seite; die Ergebnisse für die paralyisierten und nicht paralyisierten Tiere werden getrennt dargestellt. Die Anzahl der Zellen, wiedergegeben als Prozentsatz der Gesamtzahl (percent of Type I-units), ist gegenüber den Ruheentladungen (extraspikes/s) aufgetragen.

Resting discharge

Intact side

Lesioned side

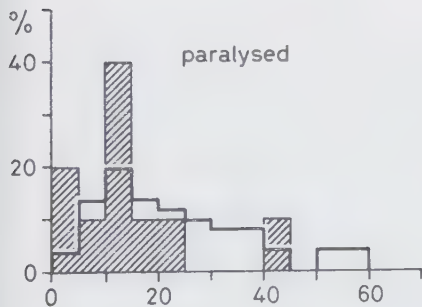
not paralysed

not paralysed



paralysed

not paralysed



extraspikes/s

4.1.3. Antworten der Vestibulariskernneurone auf galvanische Reizung des Labyrinths

Nachdem ein vestibuläres Neuron nach seinem Antwortverhalten auf horizontale Rotation hin als Typ I bzw. Typ II Zelle identifiziert worden war, wurden seine Antworten sowohl auf elektrische Einzelschockstimulation als auch auf hyperpolarisierenden (Anodenstrom) bzw. depolarisierenden (Kathodenstrom) Reizstrom untersucht. Da die absolute Zunahme bzw. Abnahme der Entladungsrate, hervorgerufen durch polarisierenden Strom, nicht mit der Ruheentladung der Zellen korrelierte, hielten wir die Anzahl der Extraentladungen pro Sekunde für den besten Parameter, die Antworten der Zellen auf den polarisierenden Reizstrom zu quantifizieren.

4.1.3.1. Kontrolltiere

Die Messungen wurden an 64 Vestibulariskernneuronen durchgeführt, die bei Katzen mit beidseits intaktem Labyrinth nach Entfernung des medialen Kleinhirns gesammelt worden waren. Die Reizung eines Labyrinths mit Anodenstrom bewirkte eine Abnahme der Entladungsrate der ipsilateralen Typ I und der contralateralen Typ II Neurone; hingegen kam es auf der contralateralen Seite zu einer Zunahme der Entladungsrate der Typ I Zellen (Fig. 2). Dieses Antwortverhalten läßt sich gut mit Ergebnissen früherer Arbeiten er-

klären und in Einklang bringen: Da Anodenstrom eine Abnahme der afferenten Entladung des VIII. Hirnnervs bewirkt, ist die beobachtete Abnahme der Entladungsrate der ipsilateralen Typ I Zellen ein Ergebnis der wegfallenden Förderung (= Disfacilitation). Arbeiten von Shimazu und Precht (1966) ergaben, daß die Typ I die contralateral gelegenen Typ II Neurone über Kommissurenbahnen erregen; somit kann man die Abnahme ihrer Entladungsrate ebenfalls mit dem Phänomen Disfacilitation erklären. Da diese Typ II Zellen als hemmende Interneurone der nachgeschalteten ipsilateralen Typ I Neurone auftreten (Shimazu und Precht, 1966; Nakao et al., 1982), läßt sich schließlich die beobachtete Zunahme der Entladungsrate der Typ I Zellen nach contralateraler Anodenstromgabe sehr gut durch Disinhibition erklären. Die Leichtigkeit, mit der wir in der Lage waren, durch Hyperpolarisieren des ipsilateralen Labyrinths die Ruheentladung der V_n zu senken bzw. sie ganz zum Schweigen zu bringen, zeigt deutlich, wie wichtig der erregende Einfluß des VIII. Hirnnervs für die Spontanentladung dieser Zellen in Ruhe ist. Ein Anodenstrom der $0.5 \times S_{ss}$ brachte 20 % der ipsilateralen Zellen zum Schweigen; mit $1.0 \times S_{ss}$ waren es 52 % und eine weitere Erhöhung der Reizstromstärke führte bei fast allen Zellen zu einer Nullentladung. Diese Beobachtung stimmt mit dem Ergebnis früherer Arbeiten gut überein (Gernandt und Thulin, 1952; Shimazu und Precht, 1966; McCabe und Ryu, 1969), wonach im akuten Stadium nach Hemilabyrinthektomie (einige Stunden bzw. 1 - 2 Tage p.o.) die Spontanentladung der mit

den Bogengängen verschalteten Vestibulariskernneuronen merklich vermindert, wenn nicht sogar ganz verschwunden ist.

Die im Folgenden erwähnten quantitativen Ergebnisse sind in Fig. 6 und 7 dargestellt bzw. in Tab. 7 und 8 zusammengefaßt. Unter einer Reizstromstärke der $0.5 \times S_{ss}$ ($1.0 \times S_{ss}$) betrug die Abnahme der Entladungsrate der ipsilateralen Typ I Zellen 13.0 ± 7.8 spikes/s (16.7 ± 9.2 spikes/s) und die Zunahme der Entladungsrate der contralateralen Typ I Zellen 12.0 ± 11.3 spikes/s (19.4 ± 17.9 spikes/s). Auffallend ist der geringe Unterschied zwischen den Antworten der ipsilateralen Typ I Zellen auf Reize mit 0.5 bzw. $1.0 \times S_{ss}$, der deutlich zeigt, daß die Abnahme der Entladungsrate dieser Neurone durch Erreichen der Nullentladung begrenzt wird (Fig. 8). Wie in der Einführung beschrieben, ist es ein Ziel dieser Arbeit, die Impulsübertragung entlang der vestibulären Kommissur zu untersuchen, d.h., u.a. zu bestimmen, inwieweit die Zunahme der Entladungsrate der contralateralen Typ I Neurone bedingt wird durch die Abnahme der Entladungsrate der ipsilateralen Typ I Zellen. Diese Untersuchung wurde nicht dadurch gestört, daß ein Teil der ipsilateralen Typ I Zellen zum Schweigen gebracht worden war. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der durchschnittlichen ipsilateralen Abnahme und der contralateralen Zunahme der Entladungsfrequenz der Typ I Zellen.

Die Zunahme der Entladungsrate der contralateralen Typ II Neurone nach Gabe eines anodalen Reizes mit $1.0 \times S_{ss}$ betrug 16.3 ± 4.9 spikes/s. Die Anzahl der Typ II-Zellen, die wir mit $0.5 \times S_{ss}$ testeten, war zu gering, um sie bei der Auswertung zu beachten. Statistisch gesehen besteht kein Unterschied zwischen der durchschnittlichen Abnahme der Entladungsrate der contralateralen Typ II und der ipsilateralen Typ I Zellen sowie zwischen der durchschnittlichen Abnahme der Entladung der contralateralen Typ II und der Zunahme der Entladungsfrequenz der contralateralen Typ I Neuronen (Fig. 6). Die Reizung eines Labyrinth mit Kathodenstrom bewirkte eine Zunahme der Entladungsrate sowohl der ipsilateralen Typ I als auch der contralateralen Typ II Neurone und eine Abnahme der Entladungsfrequenz der contralateralen Typ I Neurone. Dieses Antwortverhalten läßt sich wiederum aus dem zuvor beschriebenen Verschaltungsschema der V_n erklären, wenn man beachtet, daß der Kathodenstrom eine Zunahme der afferenten Entladung des ipsilateralen VIII. Hirnnervs bewirkt. Die Ergebnisse sind wiederum in Fig. 6 und 7 sowie in Tab. 7 und 8 zusammengefaßt. Unter einer Reizstromstärke der $0.5 \times S_{ss}$ ($1.0 \times S_{ss}$) betrug die Zunahme der Entladungsfrequenz der ipsilateralen Typ I Zellen 18.6 ± 10.6 spikes/s (45.7 ± 24.4 spikes/s) und die Abnahme der Entladungsfrequenz der contralateralen Typ I Neurone 9.3 ± 8.6 spikes/s (15.5 ± 10.4 spikes/s). Statistisch gesehen besteht somit ein signifikanter Unterschied zwischen

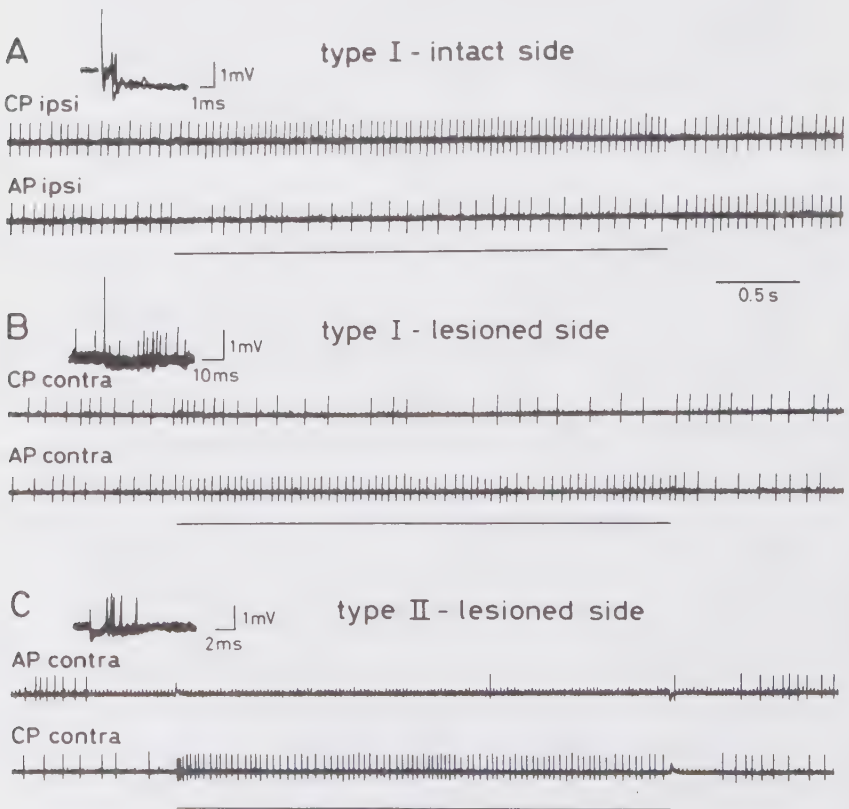
der durchschnittlichen ipsilateralen Zunahme und der contralateralen Abnahme der Entladungsfrequenz der Typ I Neurone. Dieser Unterschied ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, daß die durchschnittliche Abnahme der Entladungsrate der contralateralen Typ I Zellen begrenzt wird durch Erreichen der Nullentladung einiger Zellen (= Sättigung) (Fig. 2 und 9). Die Zunahme der Entladungsrate der Typ II Neurone der contralateralen Seite ($1.0 \times Sss$) betrug 30.9 ± 19.5 spikes/s. Somit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der durchschnittlichen Zunahme der Entladungsfrequenz der ipsilateralen Typ I und contralateralen Typ II Neurone. Die Zunahme der Entladungsrate der contralateralen Typ II Neurone war jedoch signifikant größer als die Abnahme der Entladungsrate der contralateralen Typ I Neurone. Diese Differenz ist wiederum darauf zurückzuführen, daß die Abnahme der Entladungsfrequenz der contralateralen Typ I Neurone, die bedingt wird durch die Entladungsrate der contralateralen Typ II Neurone, durch das Erreichen der Nullentladung begrenzt ist. Aus diesem Grund ist es schwierig, den Einfluß des verabreichten depolarisierenden Kathodenstroms bzgl. der Inhibition der contralateralen Typ I Neurone in Form von Extraspikes/s zu quantifizieren. Um dennoch das Gewicht beider Labyrinth bzgl. der Inhibition von Typ I Neuronen in etwa bewerten zu können, sollte man den prozentualen Anteil der Typ I Zellen miteinander vergleichen, deren Entladungsfrequenz nach Gabe ipsilateralen

Anodenstroms bzw. contralateralen Kathodenstroms gleich Null ist. Contralateral verabreichter Kathodenstrom der 0.5 Sss ($1.0 \times \text{Sss}$) brachte 25 % (33 %) der Typ I Zellen zum Schweigen; nach Gabe eines ipsilateralen Anodenstroms der $0.5 \times \text{Sss}$ ($1.0 \times \text{Sss}$) schwiegen 20 % (52 %) der Zellen (Fig. 8 und 9). Vergleicht man diese Prozentzahlen miteinander, so ergibt sich weder für $0.5 \times \text{Sss}$ noch für $1.0 \times \text{Sss}$ ein signifikanter Unterschied bzgl. der Abnahme der Entladung der Typ I Neurone nach Gabe ipsilateralen Anodenstroms bzw. contralateralen Kathodenstroms.

4.1.3.2. Hemilabyrinthektomierte Tiere

Die Messungen wurden an 40 Zellen der intakten und 28 Zellen der deafferentierten Seite durchgeführt. Bei allen Tieren war das mediale Kleinhirn einige Stunden vor der ersten Ableitung entfernt worden (siehe Methodik). Einige Beispiele für Einzelzellableitungen nach Einzelschockstimulation und Anoden- bzw. Kathodenstromreizung sind in Fig. 5 zusammengefaßt: Der Einsatz zu Fig. 5 A zeigt deutlich, daß diese Typ I Zelle der intakten Seite durch Einzelschockstimulation des ipsilateralen VIII. Hirnnervs in Beziehung mit dem N_1 -Feldpotential aktiviert wurde. Dem Einsatz zu Fig. 5 C kann man entnehmen, daß die Typ II Zelle der operierten Seite mit einer Latenz von ca. 2 ms durch contralaterale Einzelschockreizung aktiviert wurde. Schließlich zeigt die Typ I Zelle

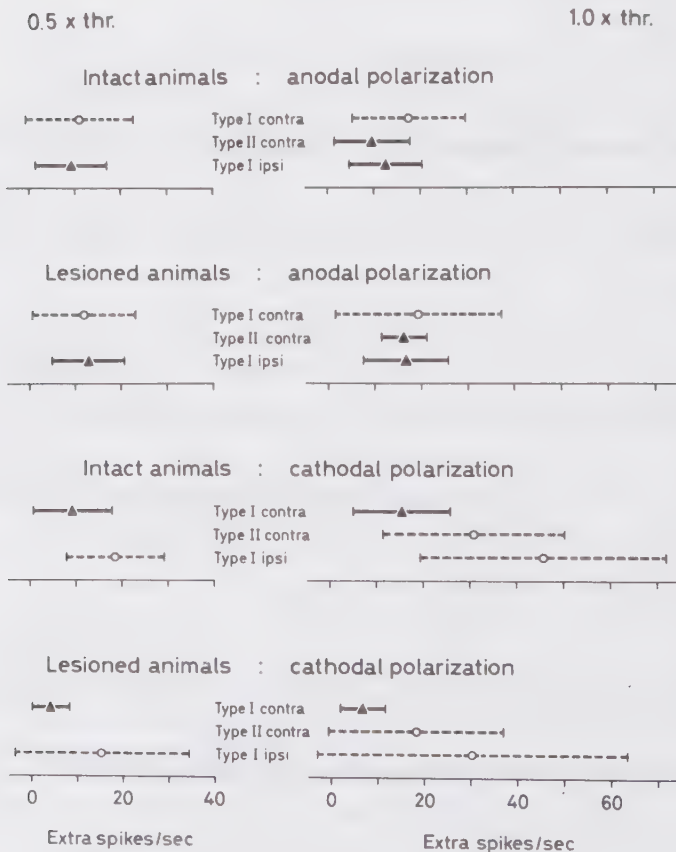
Fig. 5. Aktuelle Aufzeichnung der Aktivität von horizontalen Bogengangsneuronen während Anoden (AP) - bzw. Kathodenstromreizung (CP). Die Zellen, die durch natürliche bzw. elektrische Stimulation identifiziert worden waren, wurden beichronisch hemilabyrinthektomierten Tieren auf der intakten (A, intact) - bzw. lädierten (B-C, lesioned) Seite abgeleitet. Die Einsätze demonstrieren die Antworten auf Einzelschockreize des ipsi (A) - oder contralateralen VIII. Hirnnervs (B-C). Die durchgezogene Linie zeigt die Stimulationsdauer an. Stimulationsintensität: 1xSss.



der deafferentierten Seite nach Einzelschockreizung des contralateralen vestibulären Nervs eine deutliche Abnahme ihrer Entladungsrate für ungefähr 20 ms (Einsatz Fig. 5 B). Das Antwortverhalten einer Typ I Zelle der intakten Seite als auch einer Typ I und Typ II Zelle der operierten Seite nach Kathoden- bzw. Anodenreizung ist ebenfalls Fig. 5 A, B, C zu entnehmen und in Fig. 6 und Tab. 7 und 8 für alle untersuchten V_n zusammengefaßt.

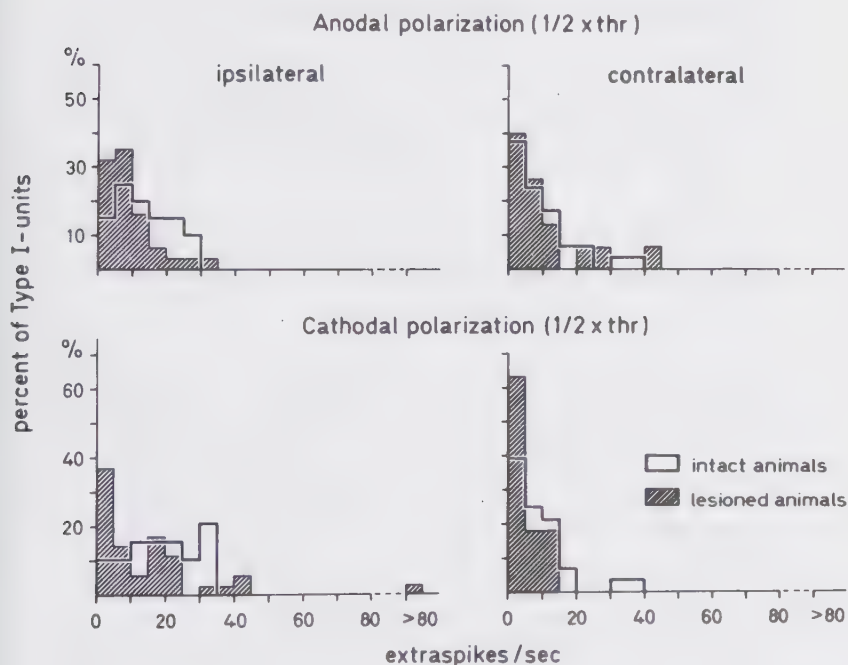
Die durchschnittliche Abnahme der Entladungsrate der Typ I Neurone der intakten Seite nach Reizung des ipsilateralen Labyrinths mit Anodenstrom der $0.5 \times Sss$ ($1.0 \times Sss$) betrug 9.3 ± 7.2 spikes/s (12.5 ± 7.9 spikes/s). Der prozentuale Anteil der Zellen, der durch diesen Reiz zum Schweigen gebracht wurde, betrug 19 % ($0.5 \times Sss$) bzw. 47 % ($1.0 \times Sss$). Vergleicht man diese Werte mit den entsprechenden nach hyperpolarisierender Anodenstromreizung bei den Kontrolltieren, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Effektivität der vestibulären Kommissur auf die mit den Bogengängen verbundenen Neuronen der deafferentierten Seite kann nun an Hand der Zellantworten auf den gleichen Stimulus hin untersucht werden. Die durchschnittliche Zunahme der Entladungsrate der Typ I Neurone der operierten Seite betrug 11.1 ± 11.8 spikes/s ($0.5 \times Sss$) bzw. 17.5 ± 12.3 spikes/s ($1.0 \times Sss$). Die durchschnittliche Abnahme der Entladungsrate der Typ II Neurone dieser Seite betrug 9.6 ± 8.2 spikes/s ($1.0 \times Sss$). Um mögliche Veränderungen der synaptischen Verstärkung

Fig. 6. Zusammenfassende Darstellung der Antworten sämtlicher getesteter Typ I und Typ II Zellen auf polarisierende Reizung des ipsi- bzw. contralateralen Labyrinths bei Kontrolltieren (intact animals) und hemilabyrinthektomierten Tieren (lesioned animals). Auf der linken bzw. rechten Seite sind die Ergebnisse nach Reizung mit 0.5x bzw. 1.0x Schwellenstromstärke (thr) dargestellt. Die Durchschnittswerte und Standardabweichungen der Zunahme bzw. Abnahme der Antwortaktivitäten sind in Extraspikes/s (Differenz zwischen Entladung in Ruhe und während der Stimulation) wiedergegeben. —▲—: Abnahme der Ruheentladung, -○- - : Zunahme der Ruheentladung. Für weitere Details siehe Text.



—▲— Decrease of resting discharge
-○- - Increase of resting discharge

Fig. 7. Vergleich zwischen den Antworten der Typ I Zellen auf galvanische Reizung ($0.5 \times S_{ss}$) des ipsi- oder contralateralen Labyrinths bei intakten (intact animals; offene Blöcke) bzw. hemilabyrinthektomierten Tieren (lesioned animals; schraffierte Blöcke). Die Anzahl der Zellen, wiedergegeben als Prozentsatz der Gesamtzahl (percent of Type I-units), ist gegenüber den Antwortgrößen (extraspikes/sec) aufgetragen.

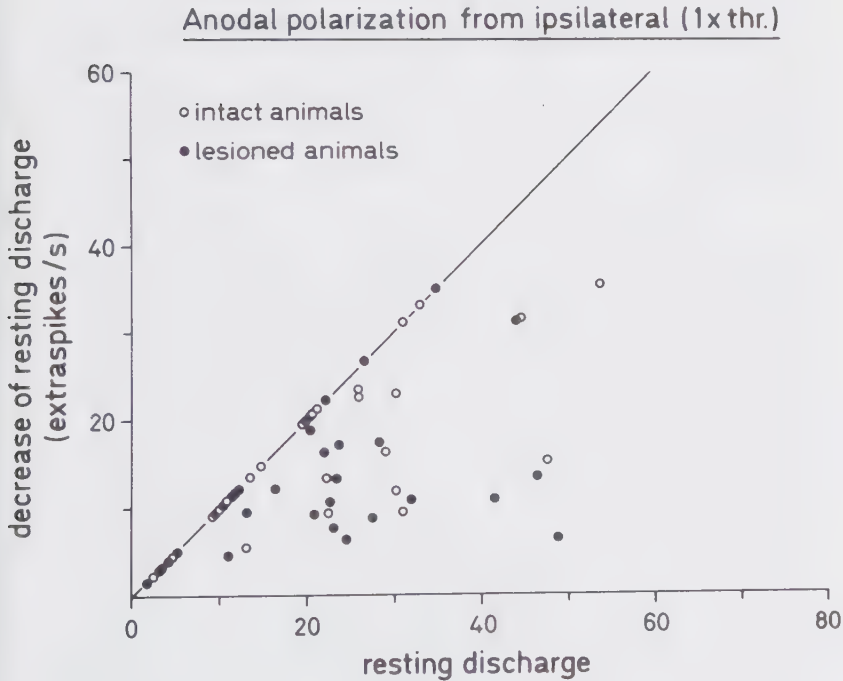


entlang der vestibulären Kommissur bei chronisch deafferentierten Tieren aufzudecken, muß man folgende Extraspiques-Zahlen miteinander vergleichen (Fig. 6 und Tab. 7 und 8):

- 1.) Abnahme der Entladungsrate der ipsilateralen Typ I und contralateralen Typ II Zellen.
- 2.) Abnahme der Entladungsrate der contralateralen Typ II und Zunahme der Entladungsfrequenz der contralateralen Typ I Neurone durch Disinhibition.
- 3.) Abnahme der Entladungsrate der ipsilateralen und Zunahme der Entladungsfrequenz der contralateralen Typ I Neurone.

Keine der Signifikanzuntersuchungen erbrachte weder bei den operierten Tieren noch bei den Kontrolltieren einen Unterschied; d.h. die synaptische Verstärkung lag in beiden Tiergruppen bei 1. Ebenfalls bestand beim Vergleich sämtlicher Zellantworten (Typ I ipsi- und contralateral, Typ II contralateral) auf Anodenstromreizung (0.5 bzw. $1.0 \times S_{ss}$) der Kontrolltiere mit denen der hemilabyrinthektomierten Tiere jeweils kein signifikanter Unterschied, mit einer Ausnahme: Die Abnahme der Entladungsfrequenz der contralateralen Typ II Zellen bei den Kontrolltieren war signifikant größer als bei den hemilabyrinthektomierten Tieren. Dieser Unterschied ist zurückzuführen auf die signifikant geringere Ruheentladung der Typ II Neuro-

Fig. 8. Vergleich zwischen den Antworten der Typ I Zellen auf Anodenstromreizung ($1.0 \times S_{ss}$) des ipsilateralen Labyrinths bei Kontrolltieren ($\circ$, intact animals) und hemilabyrinthektomierten Tieren ($\bullet$, lesioned animals). Die Abnahme der Ruheentladung (decrease of resting discharge) ist für jede Zelle gegenüber ihrer Ruheentladung (resting discharge) vor Stimulation aufgetragen.

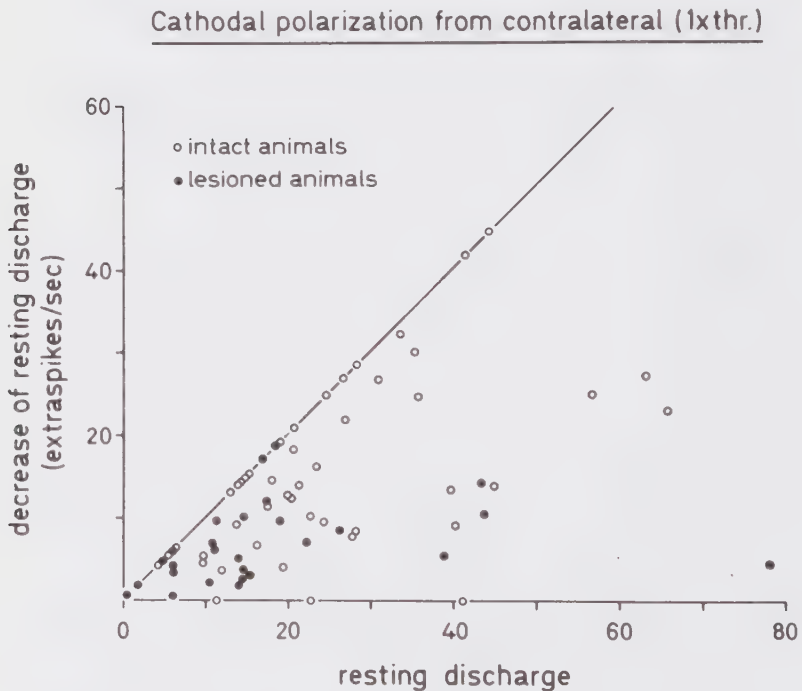


ne der deafferentierten Seite im Vergleich zur Spontanentladung in Ruhe der Typ II Zellen in den Kontrolltieren. Aufgrund der wesentlich geringeren Ruheentladung der Zellen der deafferentierten Seite nimmt das zuvor beschriebene Phänomen der Sättigung größeren Einfluß auf die durchschnittliche Entladungsfrequenzabnahme. Der Vergleich der prozentualen Entladungsfrequenzabnahme bzgl. der Spontanentladung der contralateralen Typ II Zellen in beiden Präparationen ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Die Ergebnisse, die sich durch Reizung des intakten Labyrinths mit Kathodenstrom ergaben, lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Die durchschnittliche Zunahme der Entladungsfrequenz der Typ I Neurone der ipsilateralen intakten Seite betrug 15.4 ± 19 spikes/s ($0.5 \times \text{Sss}$) bzw. 30.2 ± 33.3 spikes/s ($1.0 \times \text{Sss}$). Vergleicht man diese Werte mit den entsprechenden in den Kontrolltieren, so ergibt sich für $0.5 \times \text{Sss}$ kein signifikanter Unterschied, jedoch bei $1.0 \times \text{Sss}$ sind die Werte der hemilabyrinthektomierten Tiere signifikant kleiner. Die durchschnittliche Abnahme der Entladungsrate der Typ I Zellen der deafferentierten Seite betrug 4.4 ± 4.1 spikes/s ($0.5 \times \text{Sss}$) bzw. 6.8 ± 4.9 spikes/s ($1.0 \times \text{Sss}$). Diese Werte sind wiederum, verglichen mit denen bei Kontrolltieren, signifikant kleiner bei $1.0 \times \text{Sss}$, jedoch nicht bei $0.5 \times \text{Sss}$. Dieser signifikante Unterschied läßt sich größtenteils sowohl auf die signifikant geringere Ruhe-

entladung der Typ I Neurone der hemilabyrinthektomierten Seite als auch auf die etwas geringere Antwort-Amplitude der ipsilateralen Typ I Zellen der operierten Tiere auf Kathodenstromreizung im Vergleich zu den Kontrolltieren zurückführen und sollte daher nicht als Hinweis auf eine geringere Wirksamkeit der vestibulären Kommissur in hemilabyrinthektomierten Tieren gewertet werden. Hierfür spricht auch, daß der Vergleich der prozentualen Anzahl der contralateralen Typ I Zellen, deren Entladungsrate nach Gabe von Kathodenstrom gleich Null ist, der hemilabyrinthektomierten Tiere mit der der Kontrolltiere keinen signifikanten Unterschied ergibt (siehe Fig. 9 und Tab. 8). Die durchschnittliche Zunahme der Entladungsrate der contralateralen Typ II Zellen betrug bei $1.0 \times S_{ss}$ 18.2 ± 18.8 spikes/s. Vergleicht man die Antworten der ipsilateralen Typ I mit den contralateralen Typ II Neuronen nach galvanischer Reizung des intakten Labyrinths mit Kathodenstrom, so ergeben sich folgende Signifikanzaussagen: Es besteht kein Unterschied zwischen der Zunahme der Entladungsrate der ipsilateralen Typ I und der contralateralen Typ II Zellen ($1.0 \times S_{ss}$), d.h. die synaptische Verstärkung entlang der vestibulären Kommissur ist nahezu 1; somit ist dies ein weiterer Hinweis dafür, daß die Fähigkeit der ipsilateralen Typ I Zellen, die Entladungsrate der contralateralen Typ II Neurone zu bestimmen, auch bei chronisch hemilabyrinthektomierten Tieren nicht verändert ist. Es besteht jedoch ein signifikanter

Fig. 9. Vergleich zwischen den Antworten der Typ I Zellen auf Kathodenstromreizung ($1.0 \times Sss$) des contralateralen Labyrinths bei Kontrolltieren ($\circ$, intact animals) und hemilabyrinthektomierten Tieren ($\bullet$, lesioned animals). Die Abnahme der Ruheentladung (decrease of resting discharge) ist für jede Zelle gegenüber ihrer Ruheentladung (resting discharge) vor Stimulation aufgetragen.



Unterschied zwischen der Zunahme der Entladungsfrequenz der contralateralen Typ II und der Abnahme der Entladungsrate der contralateralen Typ I Zellen ($1.0 \times Sss$) und somit auch zwischen der Zunahme der Entladungsrate der ipsilateralen Typ I und der Abnahme der Entladungsfrequenz der contralateralen Typ I Neurone (für 0.5 und $1.0 \times Sss$). Die durchschnittliche Abnahme der Entladungsfrequenz der contralateralen Typ I Zellen wird begrenzt durch das Erreichen der Nullentladung einiger Zellen (Fig. 9) und erklärt somit den signifikanten Unterschied.

Tab. 7: Zusammenfassung der Antworten (Extraspiques/s)
der V_n auf galvanische Reizung

A) 1 x Sss:
=====

<u>Anodenstromreizung:</u>	Kontrolltiere			Operierte Tiere		
	N	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	s
Typ I (c)	47	19.44	17.89	28	17.54	12.26
Typ II (c)	10	16.33	4.89	9	9.57	8.17
Typ I (i)	25	16.66	9.17	34	12.52	7.90

Kathodenstromreizung:

Typ I (c)	46	15.49	10.41	27	6.78	4.86
Typ II (c)	11	30.86	19.51	11	18.18	18.76
Typ I (i)	32	45.72	26.37	40	30.18	33.26

B) 1/2 x Sss:
=====

<u>Anodenstromreizung:</u>	Kontrolltiere			Operierte Tiere		
	N	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	s
Typ I (c)	31	11.97	11.26	15	11.10	11.80
Typ I (i)	20	12.93	7.82	31	9.26	7.22

Kathodenstromreizung:

Typ. I (c)	28	9.32	8.62	11	4.38	4.12
Typ I (i)	19	18.55	10.63	35	15.43	19.01

(N = Anzahl der Zellen

$\bar{x}$ = durchschnittliche Extraspiques/s

s = Standardabweichung in Spikes/s)

Tab. 8: Zusammenfassung der Antworten (prozentuale Abnahme der Entladungsrate bzgl. Ruheentladung) der V_n auf galvanische Reizung

A) 1 x Sss:
=====

<u>Anodenstromreizung:</u>	Kontrolltiere			Operierte Tiere		
	n	$\bar{y}$	s	n	$\bar{y}$	s
Typ II (c)	20.0	65.7	26.3	22.2	60.0	26.7
Typ I (i)	52.0	79.2	26.2	47.0	73.6	30.0

Kathodenstromreizung:

Typ I (c)	32.6	66.6	32.2	22.2	53.5	33.6
-----------	------	------	------	------	------	------

B) 1/2 x Sss:
=====

<u>Anodenstromreizung:</u>	Kontrolltiere			Operierte Tiere		
	n	$\bar{y}$	s	n	$\bar{y}$	s
Typ I (i)	20.0	61.3	28.4	19.4	54.7	33.1

Kathodenstromreizung:

Typ I (c)	25.0	49.9	36.0	18.2	42.0	38.7
-----------	------	------	------	------	------	------

(n = Anzahl der Zellen in % mit Nullentladung

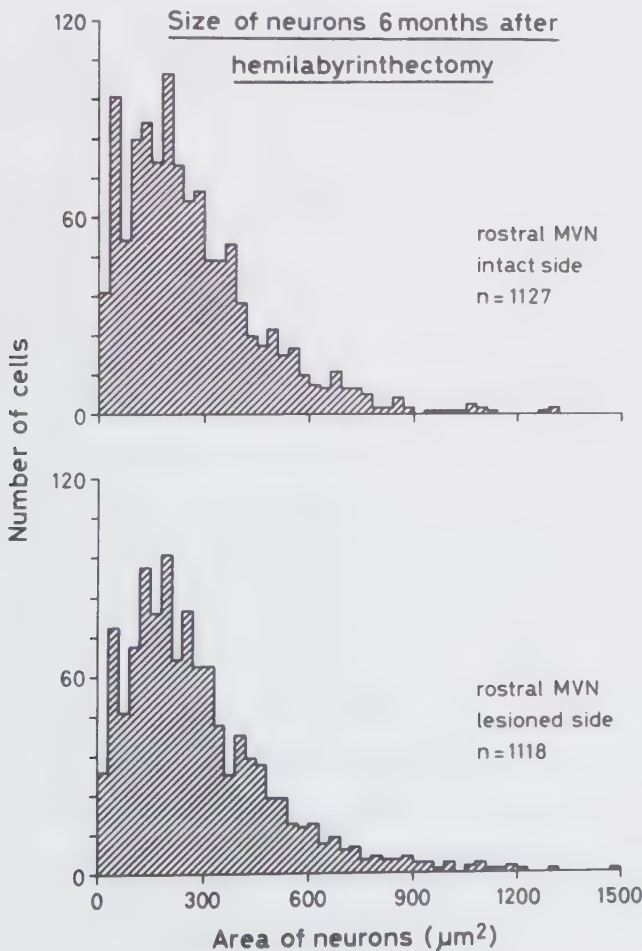
$\bar{y}$ = durchschnittliche prozentuale Abnahme der Entladungsrate bzgl. Ruheentladung

s = Standardabweichung in %)

4.1.4. Histologischer Vergleich der Vestibulariskerne der intakten mit denen der deafferentierten Seite

Die Tatsache, daß im Vergleich zur intakten Seite relativ wenige Typ I Zellen auf der deafferentierten Seite gefunden wurden, führte zu der Frage, ob es nach Sektion des VIII. Hirnnerven durch transneuronalen Degeneration zu einem Zellverlust gekommen war, der die Differenz erklären könnte. Deshalb wurden die V_n bei zwei hemilabyrinthektomierten Tieren (6 und 8 Monate p.o.) sowohl auf der intakten als auch auf der deafferentierten Seite in 5 frontalen Schnitten durch den medialen Vestibulariskern auf verschiedenen rostrocaudalen Ebenen gezählt. Mit großer Sorgfalt wurden in den beiden Kernen sich entsprechende, ungefähr symmetrische Gebiete markiert, in denen die Zählung (siehe Abschnitt 3.1.6.) vorgenommen wurde. Das Auszählergebnis von einem der Tiere ist in Fig. 10 dargestellt. Sowohl in dieser als auch in der zweiten analog untersuchten Katze scheint kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vestibulariskernen bzgl. Anzahl der V_n und Häufigkeit des Vorkommens verschiedener Zellgrößen zu bestehen.

Fig. 10. Quantitativer anatomischer Vergleich zwischen den medialen Vestibulariskernen (MVN) auf der intakten (intact side) und deafferentierten (lesioned side) Seite; die Hemilabyrinthektomie war 6 Monate zuvor beidieser Katze durchgeführt worden. Die Anzahl der Zellen (Number of cells) ist gegenüber ihrer Zellgrößen (Area of neurons) dargestellt. Es sind jeweils die Ergebnisse von 5 rostrocaudalen Schnitten durch den medialen Vestibulariskern (MVN) für beide Seiten zusammengefaßt.



4.2. Funktionelle Erholung des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) nach Hemilabyrinthektomie

4.2.1. VOR-Verstärkungsfaktor bei Kontrolltieren

In der Einleitung sind Eigenschaften und Aufgaben des vestibulo-okulären Reflexes schon erklärt worden. An Hand der Verschaltung der Vestibulariskerne (Fig. 1) kann man sich nochmals verdeutlichen, daß das Kanalsystem nach Art eines Gegentaktes arbeitet, d.h. sobald ein Kanal erregt wird, wird der coplanare Kanal gehemmt und die Augenbewegungen, die durch Bewegung des Kopfes verursacht werden, sind somit von der reziproken Interaktion der beiden Labyrinth abhängig. Da die V_n in Ruhe tonisch aktiv sind, bewirkt diese Interaktion der beiden Labyrinth, daß z.B. die Entladungsrate der Typ I Neurone der rechten Seite während Rechtsrotation nicht nur durch erhöhten Impulszustrom vom rechten VIII. Hirnnerven sondern auch durch Reduktion der tonischen Hemmung der Typ II Neurone gesteigert wird. Aktivierung und Disfacilitation der beiden coplanaren Bogengänge leisten in etwa den gleichen Beitrag zur Zellentladung, wie wir ebenfalls an Hand der Ergebnisse der Einzelzellableitung nach galvanischer Labyrinthreizung bestätigen konnten. Da aber die Höhe der Disfacilitation abhängig ist von der Größe der Ruheentladung, muß man erwarten, daß ab einer bestimmten Reizintensität eine Sättigung eintreten wird. Diese Sättigung wird sich voraussichtlich immer dann ereignen,

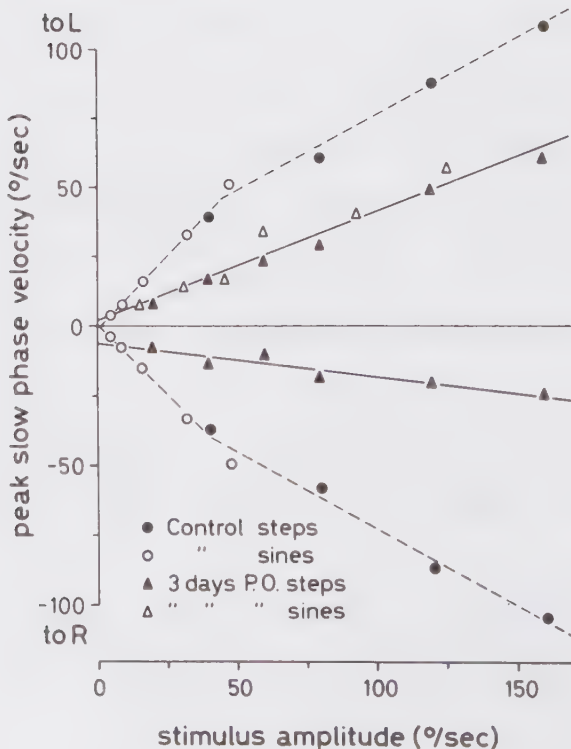
wenn das zur Richtung der Kopfbewegung contralaterale Labyrinth so stark gehemmt wird, daß die Entladungsrate der direkt nachgeschalteten Typ I Neurone auf Null zugeht und somit die Reduktion der Hemmung der über die vestibuläre Kommissur nachgeschalteten Typ II Neurone fortfällt.

Um diese Vermutung nachprüfen zu können, bestimmten wir den VOR in Katzen vor der Hemilabyrinthektomie als Antwort auf Geschwindigkeitsstufen- und Sinusreize verschiedener Frequenzen und Amplituden. Der Quotient aus maximaler Augengeschwindigkeit und maximaler Drehgeschwindigkeit ergibt den VOR-Verstärkungsfaktor (engl.: VOR-gain), der für eine vorgesehene Reizamplitude für beide Stimulationstypen den gleichen Wert ergab, wie man es für ein lineares System auch erwartete. Gute Übereinstimmung zwischen den VOR-Verstärkungsfaktoren, gemessen nach Geschwindigkeitsstufen- bzw. Sinusreizen, ist auch von Robinson (1976) beschrieben worden. Der Grund für die Zusammenfassung der Meßergebnisse beider Stimulationsarten liegt darin, daß es wesentlich einfacher ist, für kleine Stimulationsamplituden die Antworten bzgl. Sinusreizen zu messen, wohingegen mit den Geschwindigkeitsstufenstimulationen stärkere Reize gesetzt werden können.

In Fig. 11 wurden die maximalen Geschwindigkeiten der langsamen Phase gegen die Amplituden der Sinus- bzw.

Fig. 11. Repräsentatives Beispiel für die durch rechtsseitige Labyrinthektomie (right labyrinthectomy) hervorgerufene VOR-Veränderungen. Die Kreise entsprechen den Kontroll-daten (während Geschwindigkeitsstufenreizung (control steps) ● bzw. Sinusreizung (control sines) ○); die Dreiecke geben die Reizantworten im akuten Stadium (3 Tage (3 days) p.o.) wieder. Beachte die gute Übereinstimmung der Antworten nach Geschwindigkeitsstufenreizung (steps) und sinusoidaler Reizung (sines) außer im akuten Stadium während Stimulation zur lädierten Seite (to R) durch die im Text beschriebene Interaktion mit dem Spontanystagmus. Im akuten Stadium kommt es während Rotation zu beiden Seiten zu einer unterschiedlich starken Abnahme der Reizantwortamplituden, sodaß eine bemerkenswerte Asymmetrie der VOR-Verstärkungsfaktors auftritt. (stimulus amplitude: = Reizamplitude; peak slow phase velocity: = Maximum der langsamen Phase der Augengeschwindigkeit).

VOR before and after right labyrinthectomy



Stufenreize aufgetragen. Es ist deutlich erkennbar, daß der Verstärkungsfaktor in dem Kontrolltier bei Drehgeschwindigkeitsreizen bis etwa $50^{\circ}/s$ 1 beträgt. Bei Zunahme der Stimulationsamplitude bleibt zwar weiterhin eine Linearität zwischen der Reizgeschwindigkeit und der maximalen Geschwindigkeit der langsamen Phase bestehen, jedoch mit einem wesentlich geringeren Anstieg. Oberhalb eines Geschwindigkeitsreizes von $50^{\circ}/s$ erfährt der absolute Verstärkungsfaktor (Augengeschwindigkeit/Stimulationsgeschwindigkeit) durch die einsetzende Teilsättigung eine progressive Abnahme. Somit kann man die VOR-Antworten in zwei Bereiche unterteilen, die jeweils charakterisiert werden durch unterschiedliche Inkremental-Verstärkungsfaktoren (engl.: incremental gain), d.h. dem Verhältnis zwischen Veränderung der Antwortamplitude und der dazugehörigen Zunahme der Reizstärke. In Fig. 11 beträgt der "incremental gain" oberhalb einer Reizgeschwindigkeit von $50^{\circ}/s$ 0.54 (berechnet als Anstieg der Regressionsgeraden). Hervorzuheben ist auch die gute Seitensymmetrie der Meßergebnisse bei den Kontrolltieren sowohl unterhalb als auch oberhalb $50^{\circ}/s$.

Die Beobachtungen bei 8 Kontrollkatzen können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

- 1.) Für die Reizantworten, sowohl mit als auch ohne Sättigung, bestand ein hoher Grad an Symmetrie zwischen beiden Drehrichtungen.

- 2.) In dem Reizbereich, in welchem noch keine teilweise Sättigung aufgetreten war, betrug der durchschnittliche Verstärkungsfaktor 0.97 ± 0.08 . Er unterlag keiner Veränderung bei unterschiedlicher Reizamplitude und -frequenz innerhalb der getesteten Grenzen (0.05 - 1.0 Hz).
- 3.) Der Punkt, an dem die teilweise Sättigung einsetzte, und der "incremental gain" nach ihrem Auftreten variierten von Tier zu Tier.

Tab. 9: Sättigungspunkt und "incremental gain" bei 5 Kontrolltieren

Katze	Sättigungspunkt	incremental gain
KHM 42	55 ⁰ /s	
KHM 46	35 ⁰ /s	0.76
KHM 48	20 ⁰ /s	0.63
KHM 50	20 ⁰ /s	0.47
KHM 51	50 ⁰ /s	0.54

Bei den 3 anderen Katzen zeigte sich bei Stimulation bis zu 55⁰/s (KHM 38), 70⁰/s (KHM 43) und 80⁰/s (KHM 39) überhaupt keine teilweise Sättigung.

4.) In keiner der 8 Katzen wurde, selbst bei Reizgeschwindigkeiten bis zu $160^0/s$, eine komplette Sättigung erreicht.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse bei den Kontrolltieren ist es verständlich, daß Stimulationen mit kleinen Amplituden angewandt werden müssen, um die Wirkung der Entfernung eines Labyrinths zu studieren, da nur bei diesen kleinen Amplituden beide Labyrinth maximal zusammenarbeiten und einen hohen Verstärkungsfaktor ergeben. Die größten Veränderungen des Verstärkungsfaktors nach Hemilabyrinthektomie ergaben sich dann in Referenz zu diesem optimalen Verstärkungsfaktor.

4.2.2. VOR-Verstärkungsfaktor im akuten postoperativen Stadium

Die Erholung der statischen vestibulären Reflexe der Tiere dieser Studie steht in gutem Einklang mit Ergebnissen früherer Arbeiten: Ungefähr nach einer Woche waren die Katzen wieder in der Lage, zu stehen und zu gehen. Jedoch war der Gang noch unsicher und es bestand eine gelegentliche Fallneigung zur operierten Seite hin. Ebenso war der Kopf noch deutlich nach dieser Seite geneigt. Das fast vollkommene Verschwinden des Spontannystagmus innerhalb der ersten 3 - 4 p.o. Tage (Carpenter et al., 1959; Precht et al., 1966; Haddad et al., 1977; Courjon et al., 1977), das auch in den vorliegenden Untersuchungen bestätigt werden konnte, zeigt deutlich, daß es frühe adaptive Veränderungen nach der Hemilabyrinthektomie gibt. Deshalb ist es notwendig, frühzeitig mit den Beobachtungen möglicher Veränderungen des VOR zu beginnen.

Im akuten Stadium besteht ein deutliches Übergewicht in der Frequenz der Schläge und der Geschwindigkeit der langsamen Phase des hervorgerufenen Nystagmus während Rotation zur gesunden Seite. Dieses Ungleichgewicht erschwert die Analyse des VOR im akuten Stadium, da es schwierig ist, festzustellen, in welchem Umfang dieses Übergewicht auf den Spontannystagmus oder auf eine wirkliche Asymmetrie des VOR zurückzuführen ist. Um diese

Frage zu beantworten, wäre es am einfachsten, den Spontannystagmus von den absoluten Meßdaten zu subtrahieren. Dabei ergeben sich jedoch folgende Probleme:

- 1.) Die Größe des Spontannystagmus ist oftmals vor und nach dem Reiz verschieden.
- 2.) Das Ungleichgewicht beider Vestibulariskerne kann durch den Reiz selbst während der Sinusrotation beeinflußt werden. Hinweise für den zweiten Punkt ergeben sich bei der Berechnung der Sinusfunktionen, die sich den vorliegenden Meßdaten am besten anpassen (siehe Methodik 3.2.5.): Das oben beschriebene Ungleichgewicht des vestibulo-okulären Systems wird am besten durch die DC-Verlagerung der Grundlinie des Augengeschwindigkeitssignals, um die die sinusoidalen Modulationen stattfinden, wiedergegeben. Dieser DC-Level kann als ein Parameter der sich am besten den Antworthalbzyklen während Rotation zur intakten Seite anpassenden Sinusfunktion berechnet werden. Bei einigen Tieren steht für die so gefundenen Werte der DC-Verlagerung eine direkte Proportionalität zur Stimulationsamplitude. Die Höhe des Levels nimmt mit der Stimulationsintensität bis zum Erreichen eines Plateaus zu. Dieses korreliert entgegengesetzt zur zurückliegenden Zeit seit der Läsion.

Während Rotation zur operierten Seite ergeben sich unterschiedliche Reizantworten, je nachdem, ob der Reiz stark

genug ist, die Richtung des Spontannystagmus umzukehren oder nicht. Zunächst wird im sehr akuten Stadium während Sinusreizung die Geschwindigkeit der langsamen Phase des Spontannystagmus sinusoidal moduliert, jedoch der Nystagmus wird nicht umgedreht. Schon ein oder zwei Tage nach Setzen der Läsion kann unter Anwendung von Reizen mit zunehmender Stimulationsamplitude die Umkehrung des Spontannystagmus einsetzen. Der Verstärkungsfaktor während Rotation zur operierten Seite wird dann kleiner, das Augengeschwindigkeitssignal verläuft flacher und ähnelt überhaupt nicht mehr einer Sinusfunktion.

Alle diese Überlegungen zur Analyse des VOR im akuten postoperativen Stadium weisen deutlich darauf hin, daß das bestehende statische Ungleichgewicht und die dynamischen vestibulären Antworten sich gegenseitig auf sehr komplexe Art und Weise beeinflussen. Um die dynamischen Leistungen des VOR während der Erholung des vestibulären Ungleichgewichts miteinander vergleichen zu können, benötigt man einen Parameter, der unabhängig ist von der Größe des Spontannystagmus. Das Auffinden dieses Parameters ist jedoch abhängig von der Richtung der langsamen Phase des Augengeschwindigkeitssignals. Während Rotation zur intakten Seite geht die langsame Phase der Reizantwort durch Erhöhung der Spontanentladung des verbliebenen Labyrinths in dieselbe Richtung wie die des Spontannystagmus. In diesem Fall kann man den VOR-Verstärkungsfaktor durch Subtraktion der DC-Verlagerung von

der langsamen Phase der Augengeschwindigkeit erhalten. Ein analoges Vorgehen während Rotation zur lädierten Seite ist aus folgendem Grund nicht möglich: Da die Größe des absoluten Verstärkungsfaktors - sie wird geringer, wenn der Spontannystagmus seine Richtung umkehrt - davon abhängig ist, ob die Richtung des Spontannystagmus umgekehrt werden kann oder nicht, wäre der zur Beobachtung der Erholung des VOR notwendige Parameter mehr beeinflusst von der Erholung des statischen Ungleichgewichts als von möglichen adaptiven Veränderungen der dynamischen Antworten. Um den VOR während Rotation zur operierten Seite dennoch quantifizieren zu können, berücksichtigten wir den "incremental gain", und zwar nur der Antworten, bei denen der Reiz stark genug war, die Augen in die entgegengesetzte Richtung zur langsamen Phase des Spontannystagmus zu bewegen. Nur dann trägt der deafferentierte Nucl. vestibularis zum VOR bei. Da, wie zuvor beschrieben, das Augengeschwindigkeitssignal während Rotation zur operierten Seite keiner Sinusfunktion mehr ähnelte, wurden zur Auswertung nur die Reizantworten nach Geschwindigkeitsstufenreizung herangezogen. Während dieser Reizart war der Spontannystagmus vor jedem Reizdurchgang ziemlich konstant geblieben, und die Zeit zwischen dem Reizbeginn und dem Erreichen des Geschwindigkeitsgipfels der langsamen Phase war sehr wahrscheinlich zu kurz, um das Ungleichgewicht zwischen den Vestibulariskernen zu beeinflussen. Jedoch sahen wir auch bei den Reizantworten beider Reizarten nach Rotation zur

ladierten Seite immer dann eine gute Überlappung, wenn die berechnete DC-Verlagerung und die Intensität des Spontannystagmus in Ruhe ähnliche Werte hatten.

Ein repräsentatives Beispiel für den VOR-Verstärkungsfaktor während der akuten postoperativen Phase im Vergleich zu den Kontrolltieren ist in Fig. 11 dargestellt. Die Werte für die Geschwindigkeit der langsamen Phase der Augenbewegung während Rotation wurden wie beschrieben berechnet.

Die akuten Auswirkungen der Hemilabyrinthektomie auf den VOR können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

- 1.) Bei allen Tieren ist ein starker Abfall des VOR-Verstärkungsfaktors bei Stimulation in beide Richtungen vorhanden.
- 2.) Die Abnahme des "incremental gain" ist größer bei Stimulation zur operierten als zur intakten Seite. Deshalb besteht eine deutliche VOR-Asymmetrie.
- 3.) Die Abnahme des Verstärkungsfaktors während Rotation zur intakten Seite beträgt ca. 50 % oder weniger im Vergleich zu dem Verstärkungsfaktor der Antworten ohne Teilsättigung in den Kontrolltieren. Bei keinem der getesteten Tiere wurde der "incremental gain" der Antworten mit Teilsättigung der Kontrolltiere erreicht.

4.) Während Stimulation nach beiden Richtungen sind keinerlei Anzeichen für eine Teilsättigung der Reizantworten gegeben.

4.2.3. Zeitlicher Verlauf der Erholung des VOR-Verstärkungsfaktors

Vor der Beschreibung der adaptiven Veränderung des VOR ist es noch interessant, kurz die Erholung der Haltung und der motorischen Koordination der chronisch hemilabyrinthektomierten Tiere zu erwähnen. Beide erholten sich so gut, daß es mit der Zeit für einen Beobachter, der die Tiere nicht kannte, fast unmöglich war, die chronischen von den intakten Tieren zu unterscheiden. Bei genauer Beobachtung fiel jedoch an den operierten Tieren beim Rennen und Springen auf, daß sie eine geringe Abweichung zur lädierten Seite hin zeigten. Ebenfalls neigten einige Tiere gelegentlich den Kopf zur operierten Seite. Bei den als junge Tiere operierten Katzen waren diese geringen Abweichungen i.d.R. noch wesentlich diskreter. Die Erholung des vestibulo-okulären Gleichgewichts war selbst nach mehr als einem Jahr nach der Läsion noch nicht vollständig. Bei der Ableitung der Augenbewegungen im Dunkeln war bei unseren chronischen Katzen noch ein Trift von ca. $2 - 5^{\circ}/s$ nach der operierten Seite hin nachzuweisen.

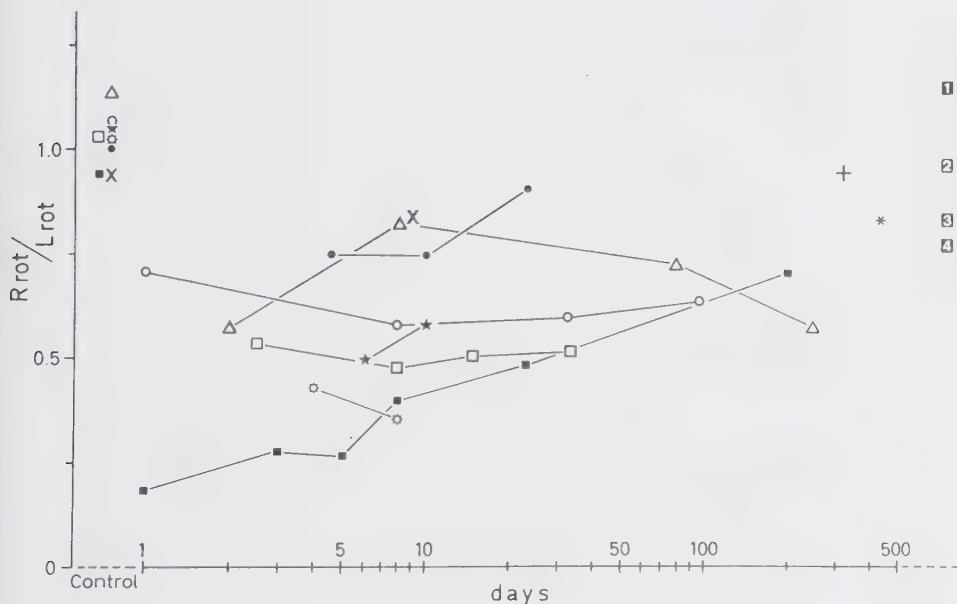
In Fig. 12 und 13 und in Tab. 10 und 11 sind die dynamischen Leistungen des vestibulo-okulären Systems an Hand der Veränderungen des VOR-Verstärkungsfaktors als Funktion der Zeit nach rechtsseitiger Hemilabyrinthektomie von 10 Katzen zusammengefaßt. Die postoperativ adaptiven Veränderungen können in 3 Perioden unterteilt werden:

- 1.) Bei allen Tieren ist ein starker Abfall des VOR-Verstärkungsfaktors im Vergleich zu den Kontrollwerten (Verstärkungsfaktor der Reizantworten ohne Teilsättigung) bei Stimulation nach beiden Richtungen vorhanden. In den ersten 4 - 5 postoperativen Tagen ist keine deutliche Verbesserung des VOR-Verstärkungsfaktors sichtbar. Der Verstärkungsfaktor des VOR nach Rotation zur intakten Seite beträgt ca. 0.4 - 0.5 mit einer bemerkenswert geringen Streubreite innerhalb der getesteten Tiergruppen. Die Antworten nach Rotation zur operierten Seite zeigen eine größere Variabilität, aber in allen Fällen ist der Verstärkungsfaktor eindeutig niedriger als nach Rotation zur intakten Seite. Deshalb besteht von Anfang an eine deutliche Asymmetrie.
- 2.) Aufgrund ihres Antwortverhaltens während Rotation zur intakten Seite lassen sich die Katzen zwischen dem 5. und 10. postoperativen Tag deutlich in zwei Gruppen einteilen. In der ersten Gruppe steigt der

Verstärkungsfaktor nach Stimulation zur intakten Seite um den 5. postoperativen Tag ziemlich abrupt auf ca. 0.75 an, während in der zweiten Gruppe die Werte unverändert niedrig bleiben. Im gleichen Zeitraum zeigt das Verhältnis der Verstärkungsfaktoren der bilateralen Antworten interessanterweise keinen eindeutigen Trend: Bei einigen Tieren nahm er geringfügig zu, bei anderen ab (Fig. 13). Dies bedeutet jedoch, daß die zum Teil auftretende Veränderung des Verstärkungsfaktors innerhalb der ersten 10 postoperativen Tage nicht zu einer Verbesserung der Symmetrie des VOR beiträgt.

- 3.) Die dritte Periode (10. p.o. Tag und mehr) ist charakterisiert durch eine langsame Zunahme der Verstärkungsfaktoren, sehr wahrscheinlich auch noch über unsere Beobachtungszeit (300 Tage p.o.) hinaus, innerhalb der jedoch die Kontrollwerte nicht erreicht werden. Die Symmetrie des VOR nimmt dabei langsam zu, jedoch ein hoher Grad an Symmetrie wird erst nach ca. einem Jahr erreicht. Die Verhältnismerte der Verstärkungsfaktoren der Reizantworten nach Links- und Rechtsrotation sind in diesem chronischen Stadium nur geringfügig niedriger als die der Kontrolltiere (kein signifikanter Unterschied, einseitiger T-Test mit $P > 0.05$). Vergleicht man innerhalb der chronischen Gruppe die Verhältnismerte der Verstärkungsfaktoren nach Links- oder Rechtsrotation der als junge Tiere

Fig. 13. Zeitlicher Verlauf der Verhältnisswerte der VOR-Verstärkungsfaktoren nach Rechts- (R rot) und Linksrotation (L rot) bei 10 erwachsenen Katzen nach rechtsseitiger Labyrinthektomie. Beachte, daß die VOR-Symmetrie sich nur sehr langsam erholt und nach ca. einem Jahr die Kontrollwerte - dargestellt links im Diagramm vor Beginn der Zeitachse - noch nicht wieder erreicht werden. Im Diagramm rechts (nach Ende der Zeitachse) sind die Verhältnisswerte der VOR-Verstärkungsfaktoren (R rot/L rot) der als junge Tiere operierten Katzen vermerkt (□, n: = 1,...,4).



operierten Katzen mit denen der als erwachsene Tiere operierten Katzen, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied, da beide Gruppen einen annähernd gleichen Symmetriegrad erreichen. Vergleicht man hingegen den "incremental gain" nach Rotation zur operierten bzw. intakten Seite, so ergeben sich für die beiden Untergruppen der chronischen Tiere folgende Aussagen: Die als erwachsene Tiere operierten Katzen zeigen bis auf eine Ausnahme bei Rotation zur operierten Seite niemals so große Antwortamplituden wie die als junge Tiere operierten Katzen; d.h. in der letztgenannten Gruppe wird der durch die Hemilabyrinthektomie verursachte Defizit mit der Zeit besser kompensiert. Nach Rotation zur intakten Seite sind die bei den jung operierten Tieren hervorgerufenen Reizantworten vergleichbar bzgl. ihrer Amplitude mit denen, welche bei der erwachsenen Tiergruppe beobachtet wurden, die ca. am 5. p.o. Tag einen plötzlichen Anstieg des Verstärkungsfaktors zeigten. Hingegen scheinen die beiden chronischen Tiere, die im Erwachsenenalter operiert worden sind, zu der Gruppe mit den niedrigen Verstärkungsfaktoren zu gehören, da ihr Verstärkungsfaktor nach Rotation zur intakten Seite erst nach 10.5 bzw. 15 Monaten langsam über 0.5 zunimmt. Jedoch geben unsere Daten keine Antwort auf die Fragen, ob die gute Kompensation, die für die jung operierten Tiere gefunden wurde, nicht doch von den als

erwachsene Tiere operierten Katzen erreicht werden kann, da es durchaus möglich ist, daß die Tiere mit dem hohen Verstärkungsfaktor nach 1.5 - 2 Jahren Erholung einen ähnlich guten Symmetriegrad erreichen können.

Tab. 11: Verhältniswerte der VOR-Verstärkungsfaktoren nach
Rechts (RR)- und Linksrotation (LR) bei Kontroll-
tieren und hemilabyrinthektomierten Tieren

Katze	Kontrolle	7.-10. Tag p.o.	Katze	Chronisch
KHM 38	1.01	0.35	KHM 28	0.95
KHM 39	1.04	0.58	KHM 44	0.84
KHM 42	0.92	0.90	KHM 48	0.58
KHM 43	0.99	0.75	KHM 51	0.71
KHM 46	1.02	0.48	KHM	0.97 *
KHM 48	1.12	0.82	KHM 22	0.77 *
KHM 50	1.05	0.58	KHM 24	0.84 *
KHM 51	0.93	0.40	KHM 25	1.16 *
1.01 $\pm$ 0.07		0.61 $\pm$ 0.20	0.77 + 0.16	
			0.94 + 0.17 *	

5. Diskussion =====

5.1. Einzelzellableitungen bei Kontrolltieren und hemilabyrinthektomierten Tieren

5.1.1. Anzahl der Typ I und Typ II Zellen

Nach dem Antwortverhalten der Zellen auf natürliche Reizung konnten wir die isolierten Zellen exakt als Typ I und Typ II Neurone klassifizieren. Bei den Kontrolltieren fanden wir 3 - 4mal soviele Typ I wie Typ II Zellen. Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit früheren Arbeiten in Katzen (Shimazu und Precht, 1965). Interessanterweise war der Prozentsatz der Typ II Zellen bei den Kontrolltieren mit intaktem Kleinhirn größer als bei denen mit entferntem Vermis. Beim Absaugen des Mittelteils des Kleinhirns wird die von Furuya et al (1975) beschriebene transcerebelläre Bahn durch den Nucl. fastigius, über die zusätzlich zur vestibulären Kommissurenbahn entlang des Hirnstamms (Shimazu und Precht, 1966) die Typ II Neurone der contralateralen Seite erregt werden, zerstört. Der Wegfall dieser transcerebellären Bahn ist wahrscheinlich verantwortlich für das unterschiedlich häufige Auftreten von Typ II Neuronen in beiden Präparationen.

Zwei Veränderungen fallen bei den Katzen mit chronischer Läsion des VIII. Hirnnerven im Vergleich zu den

Kontrolltieren besonders auf:

- 1.) Auf der intakten Seite wurden bei sämtlichen hemilabyrinthektomierten Katzen nur 3 Typ II Neurone gefunden. Shimazu und Precht (1966) konnten zeigen, daß die Typ II Neurone durch Stimulation des contralateralen VIII. Hirnnervs über die vestibuläre Kommissur erregt werden, und daß ungefähr die Hälfte dieser Typ II Neurone nicht durch ipsilaterale Stimulation des vestibulären Nervs aktiviert werden können. Die andere Hälfte der Typ II Neurone wird vom ipsilateralen vestibulären Nerv aus transsynaptisch erregt, wobei dieser erregende Einfluß jedoch nicht vom horizontalen Bogengang auszugehen scheint. Ferner besitzen diese Zellen nur sehr schwache Verbindungen zu den Kommissurenbahnen. Beachtet man den erregenden Einfluß des contralateralen Labyrinths auf die Typ II Neurone, so wird das Verschwinden dieser Zellen auf der intakten Seite nach Läsion des contralateralen Labyrinths verständlich.

In der vorliegenden Studie wurden ebenso wie auch bereits in der Arbeit von Shimazu und Precht (1966) einige wenige Typ II Neurone auf der intakten Seite gefunden. Es muß sich hierbei um die oben beschriebenen Typ II Zellen handeln, die zum einen nur gering über die Kommissurenbahnen beeinflusst werden, zum anderen durch Reizung des gesamten ipsilateralen vestibulären Nervs aktiviert werden. Wahrscheinlich beru-

hen diese Antworten auf einer geringen Mitreizung der ipsilateralen vertikalen Bogengänge.

- 2.) Verglichen mit den Kontrolltieren traten auf der intakten Seite der hemilabyrinthektomierten Tiere genauso häufig Typ I Antworten auf, wohingegen es sehr schwierig war, sie auf der operierten Seite ca. 1 Monat nach der Läsion zu finden. In einer früheren Arbeit (Precht et al., 1966) wurde die Schwierigkeit des Auffindens von Typ I Neuronen auf der operierten Seite während des akuten Stadiums (1. - 4. p.o. Tag) beschrieben. Der noch nach einem Monat evidente Unterschied war in jener Studie nicht aufgefallen, da damals nur die deafferentierte Seite systematisch untersucht worden ist. McCabe und Ryn (1969) berichten in ihrer Arbeit, daß ca. 30 Tage nach Hemilabyrinthektomie in beiden Vestibulariskernen wieder eine normale Aktivität besteht. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind jedoch leider schwer zu beurteilen, da keine quantitativen Angaben bzgl. Anzahl der Zellen, Ruheentladung etc. gegeben werden. Interessant sind in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen von Abend (1977, 1978), der die Aktivität der Zellen der beiden Nuclei vestibularis superiores in Affen mit einseitig blockierten Bogengängen untersuchte, sie untereinander und mit den Ergebnissen von Kontrolltieren verglich. Beim Vergleich der bilateralen Kerne bei Tieren mit einseitig blockierten Bogengängen fand

er keinen Unterschied bzgl. der Häufigkeit des Auftretens von Zellen, die auf natürliche Reizung (Windkelbeschleunigung) antworteten. Bei diesen Tieren war auch die Anzahl der rotationssensitiven Zellen im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht herabgesetzt. Da der zuvor beschriebene Unterschied bzgl. der Häufigkeit der Typ I Antworten der beiden Vestibulariskerne bei den Tieren mit einseitig blockierten Bogenmägen nicht auftritt, scheint das Verschwinden der Typ I Antworten auf der verletzten Seite der hemilabyrinthektomierten Tiere auf Mechanismen zurückzuführen zu sein, die im Zusammenhang stehen mit der Verletzung des vestibulären Ganglions und der daraus resultierenden Degeneration von Fasern des VIII. Hirnnervs, die an den zentralen vestibulären Neuronen enden.

Folgende Möglichkeiten, die die Abnahme der Anzahl der Typ I Antworten auf der deafferentierten Seite erklären können, sind denkbar: Zum einen ist es möglich, daß viele Typ I Neurone der deafferentierten Seite nach Verlust ihres vestibulären Eingangs transneuronal degenerieren. Unsere anatomischen Untersuchungen, die keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Zellanzahl in den bilateralen medialen vestibulären Nuclei der hemilabyrinthektomierten Katzen ergaben, sprechen gegen diese Annahme. In verschiedenen früheren anatomischen Untersuchungen, so von Brodal (1962), wurde interessanterweise schon öfters die Möglichkeit der

transneuronalen Degeneration in den vestibulären Kernen erwogen, sie konnte jedoch nie bewiesen werden. Daß solche Veränderungen immer wieder beobachtet werden, zeigt eine Studie von Nordeen et al. (1983), die von transneuronaler Degeneration in einigen Teilen des Nucl. cochlearis nach Durchtrennung des N. acusticus in jungen Tieren berichtet.

Eine weitere Möglichkeit, die Reduktion der Typ I Antworten auf der deafferentierten Seite zu erklären, ergibt sich aus dem Phänomen der Sprossung: es ist z. B. denkbar, daß Nervenendigungen von Typ I Neuronen, die normalerweise nur Typ II Neurone auf der contralateralen Seite mittels vestibulärer Kommissur innervieren und erregen, anfangen auszusprossen, um Synapsen an den deafferentierten, ehemaligen Typ I Neuronen auszubilden. Diese Neurone würden nun über die Kommissurenbahnen sowohl inhibitorische (über die zwischengeschalteten Typ II Neurone) als auch erregende (über die neu ausgebildeten Synapsen) Eingänge erhalten, die sich theoretisch gegenseitig aufheben könnten. Dies würde erklären, warum wir bei anscheinend erhaltener Zellpopulation auf der deafferentierten Seite erheblich weniger Typ I Antworten als auf der intakten Seite erhielten. Bis jetzt liegen noch keine Untersuchungsergebnisse vor, die diese Hypothese unterstützen, jedoch verdient die Arbeit von Korte und Friedrich (1979) in diesem Zusammenhang besondere Beachtung. In dieser Studie wurden licht- und elektronenmikroskopisch bei Kon-

trolltieren und bei hemilabyrinthektomierten Tieren (5 - 6 Tage nach Setzen der Läsion) die Nuclei vestibularis superiores und ihre primären vestibulären Afferenzen untersucht. Die Untersuchungen ergaben, daß aufgrund unterschiedlicher Größe und Form der synaptischen Vesikeln die synaptischen Endköpfe an den Neuronen des Nucleus vestibularis superior in drei Typen unterteilt werden können: Eine Gruppe mit großen runden Vesikeln (LR), eine mit kleinen runden Vesikeln (SR) und schließlich eine Gruppe mit pleomorphen Vesikeln (PL), die sicherlich die synaptischen Endköpfe von mehr als einem Ursprung repräsentiert. Die vergleichende Untersuchung des Nucl. vestibularis sup. ipsi- und contralateral zu der gesetzten Läsion erbrachte folgende Ergebnisse: 5 - 6 Tage nach einseitiger Verletzung des Ganglion vestibularis, somit Zeit genug für die primären afferenten synaptischen Endköpfe zu verschwinden, kam es im deafferentierten Nucleus an den V_n zu einer drastischen Abnahme der als LR klassifizierten synaptischen Endköpfe, sodaß diese als die primär vestibulär afferenten identifiziert werden konnten. Der weitere Vergleich ergab jedoch noch folgendes interessante Ergebnis: Es wurde das Auftreten einer neuen Gruppe von synaptischen Endköpfen in dem deafferentierten Nucl. vestibularis sup. beobachtet, deren Vesikel von der Form her denen auf der Kontrollseite als PL-Endköpfe beschriebenen entspricht, jedoch von der Größe her kleiner sind. Obwohl die Arbeit von Korte und Friedrich keine experimentell belegten

Aussagen zu Ursprung und Aktivität dieser neuen Gruppe von Endköpfen macht, zeigt sie, daß sich der Effekt der Läsion nicht nur in dem einfachen Wegfall der primären Afferenzen erübrigt, sondern daß plastische Veränderungen anscheinend in neuralen Elementen auftreten, die nicht direkt von der Läsion betroffen waren.

Schließlich gibt es eine weitere Erklärung für die Reduktion der Typ I Antworten auf der deafferentierten Seite: Sie besteht darin, daß die Typ I Zellen nach Wegfall ihres größten erregenden Zugangs einfach unterhalb der Antwortschwelle gehalten werden, da sie weiterhin unter dem Einfluß einer starken Inhibition von der contralateralen Seite stehen.

Auf die Auswirkungen des unterschiedlichen Auftretens von Typ I Antworten in den bilateralen Vestibulariskernen bei hemilabyrinthektomierten Tieren auf die dynamischen Leistungen des vestibulären Systems wird in Abschnitt 5.2. eingegangen.

5.1.2. Ruheentladung der Typ I und Typ II Zellen

5.1.2.1. Kontrolltiere

Der Vergleich der Ruheentladungen in den verschiedenen Präparationen der Kontrolltiere (Kleinhirn intakt, Kleinhirnmittellinie entfernt, paralysiert, nicht paralysiert) ergab keinen signifikanten Unterschied. Diese Aussage deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Markham et al. (1977), wonach die Entfernung der Mittellinie des Kleinhirns, den Vermis und den Nucleus fastigius bei den meisten Tieren mit eingeschlossen, keinen signifikanten Unterschied in der Ruheentladung im Vergleich zu Kleinhirn intakten Tieren bewirkt. Dies kann als ein Hinweis darauf gewertet werden, daß die Ruheentladung relativ unabhängig ist vom cerebellären Eingang und der Aktivität in den Skelettmuskeln. Der Vergleich unserer Ergebnisse, die sämtlich bei anaesthetisierten Tieren erhoben wurden, mit denen bei wachen Tieren (Keller und Precht 1979; Durchschnittswert: 35.4 spikes/s) ergibt eine niedrigere Ruheentladung. Diese Differenz ist zweifellos auf die Benutzung eines Anaestheticums in der vorliegenden Arbeit zurückzuführen. Analog zu den Ergebnissen von Keller und Precht (1979) fanden wir auch keinen signifikanten Unterschied zwischen der Ruheentladung der Typ I und Typ II Zellen.

5.1.2.2. Hemilabyrinthektomierte Tiere

Faßt man die Ergebnisse bei paralysierten und nicht paralysierten Tieren zusammen, so ist der Durchschnittswert der Ruheentladung der Typ I Neurone sowohl auf der intakten als auch auf der deafferentierten Seite signifikant niedriger als bei den Kontrolltieren. Obwohl ein klarer Trend für die Zellen auf der intakten Seite besteht, eine höhere Ruheentladung als die Zellen auf der operierten Seite aufzuweisen, ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Zellpopulationen. Dies zeigt deutlich, daß sich im Laufe der Erholung auf der Ebene der Ruheentladung Anpassungsvorgänge in den Vestibulariskernen ereignen, um das durch die Hemilabyrinthektomie entstandene Ungleichgewicht zu reduzieren. Untersuchungen, die sich mit den akuten Folgen der Läsion beschäftigen, zeigen, daß sich die Ruheentladung der Typ I Zellen auf der intakten Seite im unmittelbar kritischen Stadium ungefähr verdoppelt (Markham et al., 1977), während die Ruheentladung der Neurone der deafferentierten Seite auf Null zurückfällt (McCabe et al., 1972) oder zumindest stark abnimmt (Gernandt und Thulin, 1952; Shimazu und Precht, 1966). Die ungefähre Verdoppelung der Ruheentladung der Neurone der intakten Seite wird durch den akuten Wegfall des inhibitorischen Einflusses des contralateralen Labyrinths bewirkt und spricht für eine etwaige Gleichgewichtigkeit beider Kerne hinsichtlich der Höhe der Spontanaktivität der V_n . Einen Monat nach der Läsion befinden sich die Tie-

re ihrem Verhalten nach in einem kompensierten Zustand und die Registrierung der Ruheentladung der Typ I Neurone beider Vestibulariskerne ergibt ein Gleichgewicht. Auf die Problematik der Reduktion der Typ I Population wird weiter unten eingegangen. Die Beobachtungen der Haltung der hemilabyrinthektomierten Tiere und auch die elektrophysiologischen Daten werden durch die Ergebnisse der Untersuchungen von Llinas und Walton (1979) unterstützt und ergänzt. In dieser Studie wurde Ratten über die Schwanzvene radioaktiv markierte Desoxyglucose als Marker für "plastische Veränderungen", die während der vestibulären Kompensation auftreten, injiziert. Diese Methode basiert auf der Annahme, daß die metabolische Aktivität einzelner Hirnteile, gemessen an der Höhe ihrer Glucoseaufnahme, streng parallel mit ihrer funktionellen Aktivität einhergeht. Unmittelbar nach der Hemilabyrinthektomie, wenn die Tiere sich noch in einem kritischen Stadium befinden, ist die Verteilung der radioaktiv markierten Desoxyglucose innerhalb des Hirnstamms und des Kleinhirns signifikant unterschiedlich zu der bei den Kontrolltieren. Die am meisten ins Auge springende Veränderung wird in den vestibulären Kernen selbst beobachtet, wo die Aktivität in dem deafferentierten Kern wesentlich geringer ist als auf der intakten Seite. Die Auswertung der Hirnschnitte von Tieren, die sich im kompensierten Zustand (2 Wochen bis 6 Monate p.o.) befinden, liefert als wichtigstes Ergebnis, daß die Aktivität im deafferentierten Nucl. vestibularis so zugenommen hat, daß sie nun

der der intakten Seite entspricht. Überdies ist die Summe der Radioaktivität auf beiden Seiten höher als bei den Kontrolltieren. Außerdem kommt es zu einer Aktivitätssteigerung in den Kleinhirnkernen, der unteren Olive und in einigen reticulären Kernen.

Zur Zeit wissen wir noch nicht, von welchen Strukturen die vestibuläre Kompensation ausgeht, wie die Zellen der verletzten Seite ihre Ruheentladung wieder erhöhen und wie die Neurone der intakten Seite ihre akut nach der Hemilabyrinthektomie hohe Spontanaktivität erniedrigen, um ein Gleichgewicht mit der verletzten Seite herzustellen. In zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre konnte nachgewiesen werden, daß das Kleinhirn, das Spinalmark, das visuelle System und andere sensorische Systeme eine Rolle spielen bei der Wiederherstellung der vestibulären Balance, wobei unterschiedliche Schwerpunkte gesetzt wurden. Azzena et al. (1976) folgerten aus ihren Arbeiten, daß die Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen den bilateralen vestibulären Kernen primär durch das Spinalmark bewirkt wird; Lacour et al (1977) führten sie hauptsächlich auf den Einfluß des visuellen Systems zurück, wogegen Precht (1974) den Vorgang der Kompensation in der Hauptsache mit Veränderungen von Eigenschaften der vestibulären Neuronen selbst erklärt. Sicherlich spielen all diese Strukturen eine Rolle bei der vestibulären Kompensation, wahrscheinlich ist jedoch die Wiederherstellung eines neuen Gleichgewichtes zwischen den bilateralen Kernen das ge-

meinsame Produkt dieser verschiedenen Systeme, die Einfluß auf die vestibulären Kerne nehmen, wie Arbeiten von Llinas und Walton (1979), von Schaefer und Meyer (1981) zeigen. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß die Ergebnisse unserer Untersuchungen einen deutlichen Trend dafür zeigen, daß die Ruheentladung bei den hemilabyrinthektomierten Tieren im nicht paralysierten Zustand höher ist als im paralysierten und sich daher beim Vergleich der Ruheentladung bei den nicht paralysierten Tieren einen Monat p.o. mit den Kontrolltieren sowohl auf der intakten als auch auf der operierten Seite kein signifikanter Unterschied ergibt.

Die in Abschnitt 4.2.2. beschriebene Erholung der okulären Balance, d.h. das Verschwinden des durch die Verletzung hervorgerufenen Spontannystagmus innerhalb weniger Tage (3 - 4 Tage) nach der Läsion, kann nur zum Teil durch das wiedererlangte Gleichgewicht der Ruheentladung erklärt werden, außer man nimmt an, daß die zahlreichen Typ I Neurone, die nicht mehr auf Rotation hin antworten, wenigstens ihre Spontanaktivität wiedererhalten. Wenn jedoch viele der ehemaligen Typ I. Neurone nach der Verletzung eine geringere oder gar keine Spontanaktivität aufweisen, würde das bedeuten, daß die Kompensation des Spontannystagmus in Strukturen außerhalb der Vestibulariskerne stattfindet. Ein Hinweis für diese Möglichkeit ist die durch das ZNS hervorgerufene Kompensation des Spontannystagmus, der durch eine Reihe verschiedener einseitiger zentraler

Verletzungen (z. B. Läsion des Vestibulocerebellums (Jeannerod et al., 1981); Colliculus superior (Flan-drin und Jeannerod, 1981); Untere Olive (Barmack und Simpson, 1980); frontaler Cortex (O-Uchi et al. (1981)), die nicht notwendigerweise die Aktivität der Vestibula-riskerne betrafen, hervorgerufen worden war.

5.1.3. Antworten der Vestibulariskernneurone auf galvanische Reizung

Um mögliche plastische und adaptive Veränderungen im Antwortverhalten der V_n der operierten Seite bei hemilabyrinthektomierten Tieren beurteilen zu können, ist es notwendig, als Vergleichswerte die Antworten der V_n bei Kontrolltieren während einseitiger Labyrinthreizung zu erheben. Die ausschließlich einseitige Labyrinthstimulation bei Kontrolltieren mit beidseits intaktem Labyrinth ist auf verschiedene Art und Weise möglich:

- 1.) Durch Anwendung eines Rotationsreizes (Drehtisch) bei Tieren mit einseitig blockierten Bogengängen. Die einseitige Verstopfung der Bogengänge mit Knochenstaub (Money und Scott, 1962) blockiert komplett die Antwort der assoziierten Afferenzen auf Winkelbeschleunigung, verändert aber kaum ihre Ruheentladung (Goldberg und Fernández, 1975); ebenso wird die Höhe der Ruheentladung der V_n sowohl auf der Seite mit blockierten als auch auf der mit unblockierten Bogengängen im Vergleich zu den Tieren mit beidseits intaktem Labyrinth nicht bemerkenswert verändert (Abend, 1977).
- 2.) Durch galvanische Reizung eines Labyrinths mit Anoden- bzw. Kathodenstrom.

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns für die zweite Möglichkeit entschieden. Der Vorteil der polarisierenden Reizgabe gegenüber der Verabreichung sich wiederholender Einzelpulse besteht darin, daß man durch Einsatz von Anoden- bzw. Kathodenstrom sowohl die Zunahme als auch die Abnahme der afferenten Entladungsrate stimulieren kann. Die Auswertung der Zellantworten auf diese Reizart hin steht in gutem Einklang mit Befunden früherer Arbeiten (siehe unten). Dies spricht sehr dafür, daß die hier angewandte Stimulationsmethode zuverlässig die Wirksamkeit der vestibulären Kommissur wiedergibt.

Wie die Ergebnisse bei Kontrolltieren nach Gabe polarisierenden Stromes (Fig. 6) deutlich zeigen, wird der labyrinthäre Eingang über die vestibuläre Kommissur in einem 1:1 Verhältnis weitergeleitet und somit die Erregbarkeit der Typ I Neurone in gleichem Maße von beiden Labyrinthen beeinflußt. Ein Gleichgewicht beider Labyrinthine hinsichtlich der Erregbarkeit der Typ I Neurone würde folgende frühere Ergebnisse erklären:

- 1.) Die ungefähr 50 % Reduktion der Antwortsensitivität der V_n auf horizontale Winkelbeschleunigung nach einseitiger Bogengangsblockierung, wobei die Sensitivität der Neurone der blockierten nur etwas geringer als die der intakten Seite ist (Abend, 1978).

- 2.) Der symmetrische, jedoch auf die Hälfte reduzierte VOR-Verstärkungsfaktor bei Tieren mit einseitiger Bogengangsblockierung (Money und Scott, 1962; Zucker-
man, 1967; Barmack und Pettorossi, 1981).
- 3.) Die ca. 50 % Reduktion der Typ I Antwortsensitivität auf Beschleunigungsreize nach contralateraler Labyrinthektomie (Markham et al., 1977).

In einer früheren Arbeit zeigte Precht et al. (1966), daß die Schwellenstromstärken der elektrischen Stimulation des contralateralen intakten Nervs, die eine Inhibition der Typ I Neurone der chronisch deafferentierten Seite entlang der vestibulären Kommissur bewirkten, in hemilabyrinthektomierten Tieren signifikant geringer waren als bei Tieren mit beidseits intaktem Labyrinth. In jener Arbeit, in der der VIII. Hirnnerv mit sich wiederholenden Einzelimpulsen (50 Hz) gereizt wurde, konnte ferner demonstriert werden, daß die Schwellenstromstärke, die eine Erregung der contralateralen Typ II Neurone bewirkt, sich bei Tieren mit einseitig bzw. bilateral intaktem Labyrinth nicht signifikant unterscheidet. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß sich funktionelle Veränderungen weder in den Kommissurenfasern von der intakten Seite aus noch in den Typ II Neuronen auf der deafferentierten Seite ereignen, sondern daß es hauptsächlich in den Typ I Zellen bzw. am synaptischen Übergang von Typ II zu Typ I Zellen der operierten Seite zu funktionellen Ände-

rungen kommt. Aufgrund dieser Überlegungen erwarteten wir, daß die chronisch deafferentierten Typ I Neurone nach Gabe eines überschwelligen polarisierenden Reizes eine größere Zu- bzw. Abnahme ihrer Entladungsrate als die Zellen der Kontrolltiere zeigen. Dies traf jedoch weder für die Zunahme noch für die Abnahme der Entladungsrate zu, d.h. plastische, adaptive Veränderungen zur Kompensation des zuvor beschriebenen Verlustes vieler Typ I Antworten auf der operierten Seite traten nicht ein. Der Unterschied der Ergebnisse der beiden Studien kann eventuell zurückgeführt werden auf die unterschiedliche Stimulationsmethode (50 Hz Einzelstimulation in der früheren Arbeit; Polarisation in der vorliegenden Studie) und/oder die Art und Weise der Messung der auftretenden Effekte (Schwelle für die Inhibition in der früheren Arbeit; Zu-bzw. Abnahme der Entladungsrate bzgl. der Ruheentladung zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Reizbeginn mit vorgegebener Reizintensität in der vorliegenden Studie). Da die Ergebnisse, die mit polarisierendem Strom bei den Kontrolltieren erhalten wurden, in guter Übereinstimmung mit denen, die bei Tieren mit einseitig blockiertem Bogengang unter Verwendung natürlicher Reizung gewonnen wurden, stehen, deckt die in dieser Arbeit gewählte Stimulationsmethode die Gesamtleistungsfähigkeit der vestibulären Kommissur bei hemilabyrinthektomierten Tieren besser auf. Die Tatsache, daß sich keine signifikante Veränderung in der Wirksamkeit der vestibulären Kommissur darstellen läßt und so-

mit die durch die starke Reduktion der Typ I Antworten auf der deafferentierten Seite bedingte Aktivitätsminderung nicht ausgeglichen wird, steht im Einklang mit den weiteren Ergebnissen dieser Arbeit, wonach der VOR, hervorgerufen durch Rotation zur operierten Seite, im Vergleich zu dem während Rotation zur intakten Seite bzgl. seiner Amplitude für einen sehr langen postoperativen Zeitabschnitt klein bleibt.

5.1.4. Histologischer Vergleich der Vestibulariskerne der intakten Seite mit denen der deafferentier- ten Seite

Das Ergebnis unserer histologischen Untersuchungen, die keinen Zellverlust auf der deafferentierten Seite ergaben, deckt sich mit den vorhandenen anatomischen Arbeiten der letzten Jahrzehnte, in denen nirgends eine trans-neuronale Degeneration in den Vestibulariskernen beschrieben wurde (Brodal, Pompeiano, Walberg, 1962), obwohl beobachtet wurde (Nordeen et al. 1983), daß sich solche Veränderungen in einigen Teilen des Nucl. cochlearis nach Läsion des Nervus acusticus in jungen Tieren ereignen können. Unsere histologischen Ergebnisse - allerdings nur an 2 Katzen durchgeführt - zusammen mit der relevanten Literatur weisen darauf hin, daß Zellverlust eine sehr unwahrscheinliche Ursache für das Verschwinden der Typ I Antworten auf der deafferentierten Seite ist.

5.2. Funktionelle Erholung des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) nach Hemilabyrinthektomie

5.2.1. VOR-Verstärkungsfaktor bei Kontrolltieren

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß der VOR-Verstärkungsfaktor eine eindeutige Nicht-Linearität bei den Kontrolltieren aufweist (Fig. 11), da ab einer bestimmten Stimulationsstärke eine teilweise Sättigung der Reizantworten auftritt. In früheren Arbeiten an wachen Katzen ist die VOR-Sättigung schon beschrieben worden. Landers und Taylor (1975) berichteten von einer Nicht-Linearität der Antworten ab einem Stimulationsreiz von $25^{\circ}/s$, Donaghy (1980) beobachtete das Einsetzen der Sättigung erst ab $200^{\circ}/s$ und Robinson (1976) fand keine Sättigung bis zu einem Reiz von $80^{\circ}/s$. In unserer Studie an acht Kontrolltieren beobachteten wir eine große Variation für den Sättigungspunkt ($20^{\circ}/s - 80^{\circ}/s$). Wie kann man aufgrund der Ergebnisse der Einzelzellableitung die beobachtete Nicht-Linearität erklären?

Es ist schon lange bekannt, daß die Entladung der V_n während Kopffotation durch die Aktion der bilateralen Bogengänge kontrolliert wird. Fast alle V_n , die auf Winkelbeschleunigung antworten, werden, wie wir in Abschnitt 4.1.3.1. an Hand der Ergebnisse nach galvanischer Reizung zeigen konnten, in gleicher Höhe durch den ipsilateralen Kanal erregt und durch den synergistischen contralateralen mittels

der vestibulären Kommissur gehemmt. Da die Bogengänge ferner nach dem Prinzip eines Gegentaktes arbeiten, wird während Winkelbeschleunigung immer ein Kanal erregt und der dazu parallele gehemmt, wobei die Höhe der Disfacilitation der nachgeschalteten primären Neurone (Goldberg und Fernandes, 1971; Blanks et al., 1975) und der V_n (Shimazu und Precht, 1965; Melvill Jones und Milsum, 1970; Abend, 1978) u.a. begrenzt wird von der jeweiligen Ruheentladung; bei Zunahme der Stimulusamplitude schweigen mehr und mehr V_n . Die zum Schweigen gebrachten Zellen der inhibierten Seite bedingen dann eine Teilsättigung im Nucleus der erregten Seite durch Wegfall der tonischen Hemmung der Typ II Neuronen dieser Seite. Die Teilsättigung sollte allerdings allmählich einsetzen, da das Erreichen der Nullentladung nicht in allen contralateralen V_n synchron erfolgt.

Betrachtet man jedoch bei allen getesteten Katzen die Graphen, die sich aus der Relation zwischen Stimulusamplitude und der maximalen Geschwindigkeit der langsamen Phase des VOR ergeben und das Sättigungsphänomen aufweisen, so tritt dieses sehr abrupt auf (siehe ein Bsp. in Fig. 11). Melvill Jones und Milsum zeigten in einer Arbeit (1970), daß die V_n einen großen Spielraum bzgl. ihrer Reizschwelle während sinusoidaler Reizung aufweisen. So könnte die Sättigung der Neurone mit niedriger Reizschwelle zunächst ausgeglichen werden durch die Aktivierung von Zellen mit hoher Schwelle und so den linearen Antwortbereich über

den einer einzelnen Zelle hinaus ausdehnen. Die von uns erhobenen Daten unterstützen dieses Argument, da in einzelnen Tieren der lineare Bereich des VOR auf über $80^{\circ}/s$ ausgedehnt ist, somit weit über die Werte, bei denen Zellen zu schweigen beginnen. Daher kann die beschriebene Teilsättigung des VOR auftreten, wenn:

- 1.) alle Neurone auf der erregten Seite aktiviert sind
und/oder
- 2.) alle Neurone auf der entgegengesetzten Seite schweigen.

Folgender Vergleich spricht dagegen, daß die zweite Möglichkeit allein ursächlich ist: Arbeiten von Gernandt und Thulin (1952), Shimazu und Precht (1966) und McCabe und Ryu (1969) ergaben, daß im akuten Stadium nach Entfernung eines Labyrinths die Ruheentladung der V_n der deafferentierten Seite gegen Null geht. Daraus ergibt sich, vorausgesetzt die zweite Hypothese (s.o.) wäre richtig, daß der Verstärkungsfaktor nach Rotation zur intakten Seite dem "incremental gain" der Antworten nach dem Sättigungspunkt bei dem gleichen Tier vor der Hemilabyrinthektomie sehr ähnlich sein müßte. Vergleicht man jedoch diese Werte bei den einzelnen Katzen, so ist der Verstärkungsfaktor, gemessen im akuten Stadium, meistens niedriger (Fig. 11).

5.2.2. Zeitlicher Verlauf der Erholung des VOR-Verstärkungsfaktors und mögliche neuronale Mechanismen

Da wir einige Tiere in beiden Versuchsreihen untersuchten und zeigen konnten, daß sie sich jeweils wie das entsprechende Gesamtkollektiv verhielten, ist es möglich unter Beachtung der Ergebnisse beider Untersuchungen Aussagen zu den möglichen neuronalen Mechanismen der funktionellen Erholung des VOR nach Hemilabyrinthektomie zu machen.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß die Erholung des dynamischen VOR nicht vollkommen ist: Die Größe des VOR-Verstärkungsfaktors erreicht nicht mehr die der Kontrolltiere und auch die nicht völlige Erholung der VOR-Symmetrie braucht wesentlich länger als die Überwindung der anfänglich bestehenden Haltungssasymmetrie. Bei allen unseren Katzen konnte zum einen eine bemerkenswerte Verbesserung der Haltungssymptome schon während der ersten Woche nach der Läsion beobachtet werden, zum anderen verschwand im Verlauf der ersten 3 - 4 postoperativen Tage der Spontannystagmus, auch im Dunkeln, fast vollständig, wohingegen zur gleichen Zeit keine merkliche Verbesserung des VOR-Verstärkungsfaktors oder der VOR-Symmetrie auftrat. Diese Beobachtungen zeigen, daß überhaupt keine Korrelation zwischen der Kompensation der dynamischen und statischen Symptome besteht.

Dieses Ergebnis ist aus folgenden Gründen überraschend:

Aus der Literatur ist bekannt, daß der VOR-Verstärkungsfaktor unter verschiedenen experimentellen Bedingungen eine Anpassungsfähigkeit besitzt. So konnte von verschiedenen Forschungsgruppen (Robinson, 1976; Melvill Jones und Davies, 1976; Melvill Jones, 1977; Keller und Precht, 1979) gezeigt werden, daß Katzen, die Prismen mit Umkehr-effekt tragen, fähig sind, sehr schnell den VOR-Verstärkungsfaktor zu reduzieren. Wenn die Katzen diese links-rechts-verdrehenden Prismen ständig trugen und außerdem jeden Tag ungefähr 2 Stunden lang rotiert wurden, dann unterlag der VOR großen plastischen Veränderungen, die nach ca. 8 Tagen ihr Maximum annahmen (Robinson, 1976). In jener Arbeit wurde von Robinson gezeigt, daß das Vestibulocerebellum für diese adaptiven Veränderungen notwendig ist. Bei Affen und Menschen, die zweifach vergrößern-de Linsen trugen, konnte eine Verstärkungsfaktorzunahme bis zu 1,7 nachgewiesen werden (Gauthier und Robinson, 1975; Miles und Fuller, 1974); Ito et al. (1974) konnte ähnliche Veränderungen im Kaninchen finden. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, daß der VOR bemüht ist, sich artifiziell gesetzten Dysmetrien anzupassen, indem die Augenbewegungen so organisiert werden, daß während Kopfbewegung möglichst keine oder nur sehr geringe Bildverschiebungen auf der Retina stattfinden. Jedoch scheinen bei den meisten unserer als ausgewachsene Tiere operierten Katzen diese Anpassungsfähigkeiten ernstlich beeinträchtigt zu

sein, da die Berichtigungen des Verstärkungsfaktors wesentlich geringer ausfallen und auch erheblich langsamer auftreten als in den erwähnten früheren Studien.

Wie in Fig.12 dargestellt, zeigten einige Tiere eine deutliche Zunahme des Verstärkungsfaktors ungefähr um den 5. postoperativen Tag, d.h. nachdem der Spontannystagmus fast vollständig kompensiert worden war. Interessanterweise fällt diese bei einigen Tieren beobachtete Erholung des Verstärkungsfaktors zeitlich mit der bei intacten Tieren, die Prismen mit Umkehreffekt trugen, zusammen. Wird dieser kritische Zeitpunkt überschritten, treten anscheinend nur noch sehr geringe Vergrößerungen des VOR-Verstärkungsfaktors auf. Die Veränderungen des Verstärkungsfaktors gehen nicht notwendigerweise mit einer Verbesserung der Symmetrie einher, was man eigentlich im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Anpassungsvorgängen erwarten würde.

Die aus unseren Versuchsergebnissen resultierende Feststellung, daß die Kompensationsvorgänge der statischen und dynamischen vestibulären Symptome voneinander unabhängig sind, bestätigt die wichtige von Haddad et al. (1977) postulierte Unterscheidung zwischen Verstärkungsfaktor- und Gleichgewichts-Kontrolle. Vieles spricht dafür, daß die beiden Kontrollsysteme in funktioneller und struktureller Hinsicht getrennt sind, da sich beide in Experimenten mit verschiedenen Läsionen des ZNS unter-

schiedlich verhalten (Haddad et al., 1977; Harris und Cyander, 1981). Nach Läsion des Vestibulocerebellum verschlechtert sich zum Beispiel die Kontrolle des Verstärkungsfaktors (Ito et al., 1974; Robinson, 1976), ohne daß die Gleichgewichtskontrolle sehr beeinträchtigt wird (Schäfer und Meyer, 1973; Llinas et al., 1975; Haddad et al., 1977). Hingegen beeinträchtigt ein Schnitt durch das Chiasma opticum die Gleichgewichtskontrolle, nicht jedoch die Kontrollmechanismen des Verstärkungsfaktors (Harris und Cyander, 1981); beide Kontrollmechanismen sind aber bei Katzen, die nur im Dunkeln aufgezogen wurden, stark beeinträchtigt.

Ein weiteres Problem, das sich aus der unterschiedlichen Kompensation der dynamischen und statischen Symptome ergibt, besteht darin, daß es schwierig ist, die lang andauernde Asymmetrie des VOR bei den meisten Tieren zu verstehen angesichts der Hypothese, daß sich parallel mit der Wiedererlangung des statischen Gleichgewichts eine symmetrische Ruheentladung in den bilateralen Vestibulariskernen einstellt (Precht, 1974). Die hemilabyrinthektomierten Tiere mit einer bilateral symmetrischen Ruheentladung wären dann den zuvor erwähnten Tieren mit einseitig blockierten Bogengängen sehr ähnlich, da in beiden Präparationen der VOR durch die Stimulation von nur einem Labyrinth bewirkt wird. Nach einseitiger Bogengangsblockierung wurde bei den Tieren ein symmetrischer VOR mit auf die Hälfte reduziertem Verstärkungsfaktor

gefunden (Money und Scott, 1962; Zuckermann, 1967; Bar-mack und Pettorossi, 1981). Wie schon erwähnt, konnten diese Ergebnisse in zwei elektrophysiologischen Arbeiten von Abend (1977, 1978) geklärt werden. Er konnte nachweisen, daß sich die V_n der intakten und der blockierten Seite weder in ihrer Anzahl noch in ihrer Ruheentladung oder in ihrem Antwortverhalten auf Winkelbeschleunigung (50 % Reduktion der Antwortsensitivität) unterscheiden, und daß beide Labyrinth den gleichen Einfluß auf die Entladungsrate der bilateralen Vestibulariskerne besitzen. Beachtet man alle diese Aussagen, dann könnte man erwarten, wenn lediglich für die Kompensation des Spontannystagmus die Wiedererlangung eines Gleichgewichts der Entladungsrate der beiden Vestibulariskerne verantwortlich ist, daß eine beachtliche Zunahme der VOR-Symmetrie in den ersten 3 - 4 Tagen nach Setzen der Läsion stattfindet. Statt dessen konnte trotz einer Zunahme des Verstärkungsfaktors in einigen Tieren keine stetige Symmetriezunahme des VOR für Monate nach der Operation beobachtet werden. Aus dieser Diskrepanz ergeben sich verschiedene Überlegungen:

- 1.) Stellt sich während der Erholung nach Hemilabyrinthektomie überhaupt ein Gleichgewicht in der Ruheentladung der beiden Vestibulariskerne ein? Die Ergebnisse des Abschnittes 4.1.2. zeigen, daß bei hemilabyrinthektomierten Tieren einen Monat p.o. zwar der Trend besteht, daß die Ruheentladung der Neurone der

deafferentierten Seite niedriger ist als die der Zellen der intakten Seite, wobei aber kein signifikanter Unterschied besteht. Da auf der deafferentierten Seite nur noch wenige Zellen auf Rotation antworten (siehe 4.1.3.), ist ein Gleichgewicht der Aktivität der beiden Vestibulariskerne in Ruhe nur denkbar, wenn die nicht rotationssensitiven Zellen ihre Spontanentladung wiedererlangt haben. Im anderen Falle würde ein Ungleichgewicht bzgl. der Aktivität der beiden Vestibulariskerne bestehen bleiben, das auch nicht durch plastische, adaptive Veränderungen der vestibulären Kommissur ausgeglichen wird (siehe 4.1.3.) und somit für die anhaltende Asymmetrie des VOR verantwortlich gemacht werden kann. Die gute Kompensation der statischen Symptome müßte dann außerhalb der vestibulären Kerne stattfinden (siehe 5.1.2.).

- 2.) Die Wiedererlangung des Gleichgewichts der Ruheentladung der V_n bildet entweder keine Voraussetzung für die Kompensation der statischen Symptome oder sie ist eine notwendige Vorbedingung.

In diesem Falle muß man annehmen, daß die V_n ihre Ruheentladung zurückerlangen, wobei aber die meisten Zellen des deafferentierten Nucleus nicht antworten. Mögliche Ursachen hierfür wurden in Abschnitt 5.1.1. diskutiert. Der Unterschied im bilateralen Antwortverhalten der V_n könnte die anhaltende Asymmetrie

zum Teil erklären.

- 3.) Es muß nochmals betont werden, daß sämtliche in der vorliegenden Arbeit gemessenen Veränderungen des VOR-Verstärkungsfaktors bei Tieren erhoben wurden, die sich mit fixiertem Kopf im Dunkeln befanden. Ein Tier, das sich im Licht frei bewegen kann, gebraucht nicht nur seine vestibulären, sondern auch seine optokinetischen und vom Hals ausgehenden propriozeptiven Eingänge. Diese beiden Systeme unterstützen während Kopfbewegung im Licht den VOR, wobei Dichgans et al. (1973) nachwies, daß in Affen nach bilateraler Labyrinthektomie die vom Hals ausgehenden propriozeptiven Eingänge plastische, adaptive Veränderungen erfahren. Precht et al. (1981) zeigte, daß der VOR-Verstärkungsfaktor im Licht bei chronisch hemilabyrinthektomierten Katzen ungefähr 1 beträgt. Zusammenfassend kann man sagen, daß nach Hemilabyrinthektomie verschiedene vestibuläre Funktionen, wenn man sie im Dunkeln testet, insuffizient bleiben. Sie werden aber, wie das beinahe perfekte motorische Verhalten und der VOR-Verstärkungsfaktor bei chronisch hemilabyrinthektomierten Tieren im Licht zeigen, durch verschiedene sensorische Eingänge effektiv unterstützt, wenn der Kopf sich in heller Umgebung frei bewegen kann.

Einige erwachsene Tiere, besonders aber die als junge Tiere öperierten Katzen, zeigten zum Teil auch im Dunkeln eine erhebliche Erholung des VOR-Verstärkungsfaktors und der VOR-Symmetrie. Es ist immer wieder davon berichtet worden, daß neuronale, plastische Veränderungen sehr prompt bei jungen Tieren auftreten. So konnte bei Meerschweinchen (Schaefer und Meyer, 1973) und bei *Xenopus laevis* (Horn, 1981) ebenfalls gezeigt werden, daß junge Tiere vestibuläre Ausfälle wesentlich schneller kompensieren als alte.

Die frühe Erholung des VOR-Verstärkungsfaktors, die wir in unseren Tieren beobachten konnten, setzte ungefähr zu dem Zeitpunkt ein, an dem der Spontannystagmus fast vollständig verschwunden war und zog sich bis etwa zum 10. postoperativen Tag hin. Diese Beobachtung unterstützt die Vermutung von Lacour (siehe Precht, 1983), daß es eine frühe kritische Periode gibt, während der vornehmlich die funktionelle Erholung stattfindet. Es ist möglich, daß die Tiere mit einer frühen Zunahme des Verstärkungsfaktors während dieser kritischen Periode aktiver waren und damit vermehrt adaptive Veränderungen hervorriefen.

6. Literaturverzeichnis

=====
Abend WK (1977) Functional organization of the superior vestibular nucleus of the squirrel monkey. Brain Res 132: 65-84

Abend WK (1978) Response to constant angular accelerations of neurons in the monkey superior vestibular nucleus. Exp Brain Res 31: 459-473

Adrian ED (1943) Discharges from vestibular receptors in the cat. J Physiol 101: 389-407

Azzena GB, Mameli O, Tolu E (1976) Vestibular nuclei of hemilabyrinthectomized guinea pigs during decompensation. Acta Ital Biol 114: 389-398

Baarsma EA, Collewyn H (1975) Changes in compensatory eye movements after unilateral labyrinthectomy in the rabbit. Arch Oto-Rhino-Laryng 211: 219-230

Barmack NH, Pettorossi VE (1981) The influence of unilateral horizontal canal plugs on the horizontal vestibuloocular reflex of the rabbit. In: Flohr H, Precht W (eds) Lesion-induced neuronal plasticity in sensorimotor systems. Springer-Verlag B.H.N.Y. pp. 231-239

Barmack NH, Simpson JI (1980) Effects of microlesions of dorsal cap of inferior olive of rabbits on optokinetic and vestibuloocular reflexes. J Neurophysiol 43: 182-206

Bechterew W von (1883) Ergebnisse der Durchschneidung des N. acusticus nebst Erörterung der Bedeutung der semicirculären Canäle für das Körpergleichgewicht. Pflügers Arch ges Physiol 30: 312-347

Blanks RHI, Estes MS, Markham CH (1975) Physiological characteristics of vestibular first order canal neurons in the cat. II. Responses to constant angular acceleration. J Neurophysiol 38: 1250-1268

Bond HW, Ho P (1970) Solid miniature silver-silver chloride electrodes for chronic implantations. Electroencephalog Clin Neurophysiol 28: 206-208

Brodal A, Pompeiano O, Walberg F (1962) The vestibular nuclei and their connections: Anatomy and functional correlations. Oliver and Boyd, Edinburgh London, 193 p

- Carpenter MB, Fabrega H, Glinsmann W (1959) Physiological deficits occurring with lesions of labyrinth and fastigial nuclei. *J Neurophysiol* 22: 222-234
- Courjon JH, Jeannerod M, Ossuzio I, Schmid R (1977) The role of vision in compensation after hemilabyrinthectomy in the cat. *Exp Brain Res* 28: 233-248
- Dichgans J, Bizzi E, Morasso P, Tagliasco V (1974) The role of vestibular and neck afferents during eye-head coordination in the monkey. *Brain Res* 71: 225-232
- Donaghy M (1980) The cat's vestibulo-ocular reflex. *J Physiol* 300: 337-351
- Duensing F, Schaefer KP (1958) Die Aktivität einzelner Neurone im Bereich der Vestibulariskerne bei Horizontalbeschleunigungen unter besonderer Berücksichtigung des vestibulären Nystagmus. *Arch Psychiat Nervenkr* 198: 225-252
- Ferraro A, Pacella BL, Barrera SE (1940) Effects of the lesions of the medial vestibular nucleus. An anatomical and physiological study in macacus rhesus monkeys. *J comp Neurol* 73: 7-36
- Flandrin JM, Jeannerod M (1981) Effects of unilateral superior colliculus ablation on oculomotor and vestibulo-ocular responses in the cat. *Exp Brain Res* 42: 73-80
- Fluur E (1960) Vestibular compensation after labyrinthine destruction. *Acta Oto-Laryng (Stockh.)* 52: 367-375
- Frederickson JM, Schwarz D, Kornhuber HH (1966) Convergence and interaction of vestibular and deep somatic afferents upon neurons in the vestibular nuclei of the cat. *Acta oto-laryng (Stockh.)* 61: 168-188
- Furuya N, Kawano K, Shimazu H (1975) Functional organization of vestibulofastigial projection in the horizontal semicircular canal system in the cat. *Exp Brain Res* 24: 75-87
- Gauthier GM, Robinson DA (1975) Adaptation of the human vestibulo-ocular reflex to magnifying lenses. *Brain Res* 92: 331-335
- Gernandt BE (1949) Response of mammalian vestibular neurons to horizontal rotation and caloric stimulation. *J Neurophysiol* 12: 173-184
- Gernandt BE, Thulin CA (1952) Vestibular connections of the brain stem. *Am J Physiol* 171: 212-227

- Goldberg JM, Fernandez C (1971) Physiology of peripheral neurons innervating semi-circular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular acceleration. *J Neurophysiol* 34: 635-660
- Goldberg JM, Fernández C (1975) Responses of peripheral vestibular neurons to angular and linear accelerations in the squirrel monkey. *Acta otolaryng* (Stockholm) 80: 101-110
- Gray LP (1926) Some experimental evidence on the connections of the vestibular mechanism in the cat. *J comp Neurol* 41: 319-364
- Haddad GM, Friendlich AR, Robinson DA (1977) Compensation of nystagmus after VIIIth nerve lesions in vestibulocerebellectomized cats. *Brain Res* 135: 192-196
- Harris LR, Cynader M (1981) Modification of the balance and gain of the vestibulo-ocular reflex in the cat. *Exp Brain Res* 44: 57-70
- Horn E (1981) An ontogenetic approach to vestibular compensation mechanisms. In: Flohr H, Precht W (eds) *Lesion-induced neuronal plasticity in sensorimotor systems*. Springer-Verlag B.H.N.Y. pp. 173-183
- Ito M, Shiida T, Yagi N, Yamamoto M (1974) The cerebellar modification of rabbit's horizontal vestibulo-ocular reflex induced by sustained head rotation combined with visual stimulation. *Proc Jpn Acad* 50: 85-89
- Jeanerod M, Courjon JH, Flandrin JM, Schmid R (1981) Supravestibular control of vestibular compensation after hemilabyrinthectomy in the cat. In: Flohr H, Precht W (eds) *Lesion-induced neuronal plasticity in sensorimotor systems*. Springer-Verlag B.H.N.Y. pp. 208-220
- Keller EL, Precht W (1979) Adaptive modification of central vestibular neurons in response to visual stimulation through reversing prisms. *J Neurophysiol* 42: 896-911
- Korte GE, Friedrich VL (1979) The fine structure of the feline superior vestibular nucleus: Identification and synaptology of the primary vestibular afferents. *Brain Res* 176: 3-32
- Lacour M, Roll JJP, Appaix M (1976) Modifications and development of spinal reflexes in the alert baboon (*Papio papio*) following a unilateral vestibular neurotomy. *Brain Res* 113: 255-269

- Ladpli R, Brodal A (1968) Experimental studies of commissural and reticular formation projections from the vestibular nuclei in the cat. *Brain Res* 8: 65-96
- Landers PH, Taylor A (1975) Transfer function analysis of the vestibulo-ocular reflex in the conscious cat. In: Lennerstrand G, Bach-y-Rita P (eds) *Basic mechanisms of ocular motility and their clinical implications*. Pergamon Press, Oxford: 505-508
- Llinas R, Walton K (1979) Vestibular compensation: A distributed property of the central nervous system. In: Asanuma H, Wilson VJ (eds), *Integration in the nervous system. A Symp. in Honor of DPC Lloyd and R Lorente de No*. Igaku-Shoin Tokyo New York, pp 145-166
- Llinas R, Walton K, Hillman DE, Sotelo C (1975) Inferior olive: its role in motor learning. *Science* 190: 1230-1231
- Lorente de No (1933) Vestibulo-ocular reflex arc. *Arch Neurol Psychiat (Chic.)* 30: 245-291
- Lowenstein O (1955) The effect of galvanic polarization on the impulse discharge from sense endings in the isolated labyrinth of the Thornback ray (*Raja clavata*). *J Physiol (London)* 127: 104-117
- Lowenstein O (1956) Peripheral mechanisms of equilibrium. *Britain med Bull* 12: 114-118
- Lowenstein O, Sand A (1940) The individual and integrated activity of the semicircular canals of the elasmobranch labyrinth. *J Physiol (London)* 99: 89-101
- Lowenstein O, Sand A (1940) The mechanism of the semicircular canal. A study of the responses of single-fibre preparations to angular accelerations and rotation at constant speed. *Proc roy Soc Biol* 129: 256-275
- Maioli C, Precht W, Ried S (1983) Short and long-term modifications of vestibuloocular response dynamics following unilateral vestibular nerve lesions in the cat. *Exp Brain Res* 50: 259-274
- Markham CH, Yagi T, Curthoys IS (1977) The contribution of the contralateral labyrinth to the second order vestibular neuronal activity in the cat. *Brain Res* 138: 99-109

- McCabe BF, Ryu JH (1969) Experiments on vestibular compensation. *Laryngoscope* VOL LXXIX, No 10: 1728-1736
- McCabe BF, Ryu BSR, Sekitani, Toru (1972) Further experiments on vestibular compensation. *Laryngoscope* Vol LXXXII, No 3: 381-396
- Melvill Jones G (1977) Plasticity in the adult vestibulo-ocular reflex arc. *Phil Trans R Soc Lond B* 278: 319-334
- Melvill Jones G, Davies P (1976) Adaptation of cat vestibulo-ocular reflex to 200 days of optically reversed vision. *Brain Res* 103: 551-554
- Melvill Jones G, Milsum JH (1970) Characteristics of neural transmission from the semicircular canal to the vestibular nuclei of cats. *J Physiol* 209: 295-316
- Miles FA, Fuller JH (1974) Adaptive plasticity in the vestibulo-ocular responses of the rhesus monkey. *Brain Res* 80: 512-516
- Money KE, Scott JW (1962) Functions of separate sensory receptors of nonauditory labyrinth of the cat. *Am J Physiol* 202: 1211-1220
- Moran WB (1974) The changes in phase lag during sinusoidal angular rotation following labyrinthectomy in the cat. *Laryngoscope* 84: 1707-1728
- Nakao S, Sasaki S, Schor RH, Shimazu H (1982) Functional organization of premotor neurons in the cat medial vestibular related to slow and fast phases of nystagmus. *Exp Brain Res* 45: 371-385
- Nordeen KW, Killackey HP, Kitzes LM (1983) Ascending projections to the inferior colliculus following unilateral cochlear ablation in the neonatal gerbil, *Meriones unguiculatus*. *J comp Neurolog* 210
- O-Uchi T, Igarashi M, Kubo T (1981) Effect of frontal-eye-field lesion on eye-head coordination in squirrel monkeys. In: Cohen B (ed) *Vestibular and oculomotor physiology*, The New York Academy of Sciences N.Y. pp 656-673
- Precht W (1972) Vestibular and cerebellar control of oculomotor functions. *Bibl ophthal* Vol 82: 71-88
- Precht W (1974) Characteristics of vestibular neurons after acute and chronic labyrinthine destruction. In: H.H. Kornhuber (ed), *Handbook of sensory physiology*, Vol VI/2, Springer Berlin Heidelberg New York, pp 451-460

- Precht W (1983) Panel Discussion Synthesis: Neurophysiological and diagnostic aspects of vestibular compensation. *Adv Oto-Rhino-Laryng Vol 30*: 319-329 (Karger, Basel)
- Precht W, Maioli C, Dieringer N, Cochran S (1981) Mechanisms of compensation of the vestibulo-ocular reflex after vestibular neurotomy. In: Flohr H, Precht W (eds) *Lesion-induced neuronal plasticity in sensorimotor systems*. Springer-Verlag B.H.N.Y. pp 221-230
- Precht W, Shimazu H, Markham CH (1966) A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J Neurophysiol* 29: 996-1010
- Ramón y Cajal S (1911) *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des vertèbres*. Paris: Maloine
- Ried S, Maioli C, Precht W (1984) Vestibular nuclear neuron activity in chronically hemilabyrinthectomized cats. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 98: 1-13
- Robinson DA (1975) Oculomotor control signals. In: G. Lennerstrand, P Bach-y-Rita (eds): *Basic mechanisms of ocular motility and their clinical implications*. Pergamon Press, Oxford: 337-378
- Robinson DA (1976) Adaptive gain control of vestibuloocular reflex by the cerebellum. *J Neurophysiol* 39: 954-969
- Schaefer KP, Meyer DL (1973) Compensatory mechanisms following labyrinthine lesions in the guinea pig. A simple model of learning. In: Zippel HP (ed) *Memory and transfer of information*. Plenum Press, New York-London pp 203-232
- Schaefer KP, Meyer DL (1974) Compensation of vestibular lesions. In: Kornhuber HH (ed) *Handbook of sensory physiology*, Vol. VI/2. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 463-490
- Schaefer KP, Meyer DL (1981) Aspects of vestibular compensation in guinea pigs. In: Flohr H, Precht W (eds) *Lesion-induced neuronal plasticity in sensorimotor systems*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 197-207
- Shimazu H, Precht W (1965) Tonic and kinetic responses of cat's vestibular neurons to horizontal angular acceleration. *J Neurophysiol* 28: 991-1013
- Shimazu H, Precht W (1966) Inhibition of central vestibular neurons from the contralateral labyrinth and its mediating pathway. *J Neurophysiol* 29: 467-492

- Steinhausen W (1931) Über den Nachweis der Bewegung der Cupula in der intakten Bogengangsampulle des Labyrinthes bei der natürlichen rotatorischen und calorischen Reizung. Pflügers Arch ges Physiol 228: 322-328
- Steinhausen W (1933) Über die Beobachtung der Cupula in den Bogengangsampullen des lebenden Hechts. Pflügers Arch ges Physiol 232: 500-512
- Szentágothai J (1950) The elementary vestibulo-ocular reflex arc. J Neurophysiol 13: 395-407
- Trincker D (1964) Kennlinien der Receptoren und primären Neurone des nicht-akustischen Säuger Labyrinthes. Pflügers Arch ges Physiol 281: 87
- Trincker D (1965) Physiologie des Gleichgewichtsorgans. In: Berendes J, Link R, Zöllner F (eds) Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Vol. III, Part 1. Georg Thieme Verlag Stuttgart
- Wolfe JW, Kos CM (1977) Nystagmic responses of the rhesus monkey to rotational stimulation following unilateral labyrinthectomy: final report. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 84: 38-45
- Zuckerman H (1967) The physiological adaptation to unilateral semicircular canal inactivation. McGill Med J 36: 8-13

7. Zusammenfassung

=====

Die Anzahl, Ruheentladungsrate und Reizsensitivität von Vestibulariskernneuronen (V_n) des horizontalen Bogen-gangsystems chronisch hemilabyrinthektomierter Katzen wurde mit den entsprechenden Werten von labyrinthintak-ten Tieren verglichen. Die Experimente wurden in Keta-minnarkose durchgeführt. Bei beiden Tiergruppen wurde das mediale Kleinhirn entfernt, um selektiv den Beitrag der vestibulären Kommissur mittels galvanischer Reizung eines Labyrinths zu studieren. Folgende Befunde sind in den beiden Tiergruppen erhoben worden:

- 1.) Bei den Kontrolltieren waren Typ I Antworten ca. 3 x häufiger als Typ II.
- 2.) Die mittlere Ruheaktivität von Typ I und Typ II V_n betrug bei den Kontrolltieren 22.4 ± 14.0 und 27.6 ± 14.7 Spikes/s.
- 3.) Bei den chronisch hemilabyrinthektomierten Tieren kam es zu einer drastischen Verminderung der Zahl der Typ I Antworten auf der lädierten Seite, während die Häufigkeit des Auftretens von Typ I Antworten auf der intakten Seite im Normbereich lag.
- 4.) Auf der intakten Seite der chronisch hemilabyrinthektomierten Katzen fanden sich nur wenige Typ II Antworten, die Zahl der Typ II Antworten auf der lädierten Seite war im Kontrollbereich.

- 5.) Die histologische Untersuchung der bilateralen medialen Vestibulariskerne von chronisch hemilabyrinthektomierten Katzen ergab keinen signifikanten Unterschied bzgl. Anzahl der V_n und Häufigkeit des Vorkommens verschiedener Zellgrößen.
- 6.) Die mittleren Ruheentladungen der auf Rotation reagierenden V_n der bilateralen Vestibulariskerne bei den chronisch hemilabyrinthektomierten Katzen zeigten keinen signifikanten Seitenunterschied, sie waren allerdings geringer als bei den Kontrolltieren.
- 7.) Die galvanische Labyrinthreizung ergab, daß die V_n von beiden Labyrinthen etwa zu gleichen Anteilen beeinflusst werden.
- 8.) Die Effizienz der vestibulären Kommissur war bei chronisch hemilabyrinthektomierten Tieren im Kontrollbereich.

Ferner wurde die funktionelle Erholung des horizontalen vestibulo-okulären Reflexes (VOR) bei Katzen nach rechtsseitiger Labyrinthektomie untersucht. An einer Gruppe, die sowohl Katzen, die im Alter von 6 Wochen als auch solche, die im Erwachsenen-Stadium operiert wurden, enthielt, wurden die langfristigen Veränderungen des vestibulo-okulären Systems 10.5 - 22 Monate nach der Läsion untersucht. An einer weiteren Gruppe von erwachsenen Katzen wurde die kurzfristige Erholung (1 - 244 Tage p.o.) beobachtet. Folgende Befunde wurden erhoben:

- 1.) Bei Kontrolltieren betrug der VOR-Verstärkungsfaktor ungefähr 1. Ab einer bestimmten Reizgeschwindigkeit, die von Katze zu Katze variierte, kam es zu einem abrupt einsetzenden, starken Abfall des Verstärkungsfaktors, wahrscheinlich auf Grund einer auftretenden Sättigung zentraler und peripherer neuronaler Antworten. Als Kontrollwert für den Verstärkungsfaktor des VOR diene der Wert vor der partiellen Sättigung, da in diesem Bereich beide Labyrinth in den Kontrolltieren maximal zusammenwirkten und die größten Veränderungen zu erwarten waren.
- 2.) Bei der Berechnung des VOR-Verstärkungsfaktors in hemilabyrinthektomierten Tieren wurden die Veränderungen, die durch das entstandene okuläre Ungleichgewicht (Spontannystagmus) hervorgerufen wurden, berücksichtigt und korrigiert; das okuläre Gleichgewicht erholte sich innerhalb der ersten 3 - 4 p.o. Tage weitgehend.
- 3.) Sofort nach der Läsion kam es während Rotation zur lädierten Seite zu einem größeren Abfall des Verstärkungsfaktors als während Rotation zur intakten Seite und somit zu einer VOR-Asymmetrie.
- 4.) Die postoperativen adaptiven Veränderungen konnten in 3 Perioden eingeteilt werden: In den ersten 5 postoperativen Tagen war keine Verbesserung sichtbar. Zwischen dem 5. und 10. p.o. Tag zeigte eine Gruppe eine abrupte Zunahme des Verstärkungsfaktors,

während in der zweiten Gruppe die Werte unverändert niedrig blieben: in keiner der beiden Gruppen kam es zu einer Symmetrieverbesserung. Die dritte Periode (ab 10. p.o. Tag) war charakterisiert durch eine langsame Zunahme des Verstärkungsfaktors einhergehend mit einer signifikanten Reduzierung der Antwortasymmetrie.

- 5.) Die als junge Tiere operierten Katzen erreichten einen höheren Verstärkungsfaktor ("incremental gain") als die Tiere, die im Erwachsenenalter operiert wurden.

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß die starke Reduktion von Typ I Antworten auf der lädierten Seite nicht durch plastisch adaptive Veränderungen der vestibulären Kommissur ausgeglichen wurden, und daß sie damit hauptsächlich für die lang anhaltende VOR-Asymmetrie in chronisch hemilabyrinthektomierten Tieren verantwortlich ist. Die lange persistierenden VOR-Defizite können allerdings durch zusätzliche visuelle und propriozeptive Stimulationen, wie sie bei frei beweglichem Kopf und im Hellen auftreten, weitgehend kompensiert werden.

8. Dank
====

Folgenden Personen gilt mein besonderer Dank:

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Precht

für die Überlassung des Themas, seine ständige Hilfsbereitschaft, viele Anregungen sowie für das große Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte.

Herrn Dr. med. Claudio Maioli für die sehr gute, interessante Zusammenarbeit und seine Hilfe bei der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung vieler Experimente.

Den Herren Professoren Dr. med. K. Akert, Dr. med. M. Cuénod und Dr. med. W. Precht für die Ermöglichung des Studiums an der Universität Zürich und der Mitarbeit im Hirnforschungsinstitut.

Herrn Prof. Dr. med. V. Henn, Neurologische Klinik des Kantonsspitals Zürich, für die gerne gewährte Überlassung eines Drehtisches zur Durchführung einiger Experimente.

Den wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts, besonders den Herren Dres. PD N. Dieringer, S. Cochran und B. Hess sowie Herrn Dipl. math. R. Gysin für ihre vielseitigen Anregungen und kritischen Diskussionen.

Den technischen Mitarbeitern des Hauses, besonders R. Emch, A. Föh, J. B. Frei, M. Heierle, H. Künzli, E. Schneider für ihre Unterstützung bei der Vorbereitung der Experimente und der Erstellung der Graphiken und Zeichnungen.

Frau E. Sportiello, Institut für Organische und Medizinische Chemie der Universität Frankfurt (Main), die mit viel Geschick und großem Einsatz das Manuskript geschrieben hat.

Dem Cusanuswerk, Bischöfliche Studienförderung, für die Gewährung eines Auslandsstipendiums.

9. CURRICULUM VITAE

29. August 1956 Geburt in Frankfurt/Main als zweites Kind des Universitätsprofessors Dr. Walter Ried und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Moos
- April 1963 - Dez. 1966 Besuch der Fridtjof-Nansen-Schule in Frankfurt/Main
- Dez. 1966 - Mai 1975 Humanistisches Heinrich-von-Gagern-Gymnasium in Frankfurt/Main; dort am
5. Mai 1975 Abitur
- WS 75/76 - SS 77 Mathematikstudium an der Universität Frankfurt/Main; dort am
13. Juli 1977 Diplom-Vorprüfung für Mathematik
- SS 77 - SS 80 Studentin der Humanmedizin an der Universität Frankfurt/Main
28. August 1979 Ärztliche Vorprüfung
28. August 1980 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- WS 80/81 - SS 81 Studentin der Humanmedizin an der Universität Zürich/Schweiz; experimentelle Durchführung der Doktorarbeit am Hirnforschungsinstitut der Universität Zürich unter Leitung von Prof. Dr. W. Precht
- WS 81/82 - SS 84 Fortsetzung des Medizinstudiums an der Universität Frankfurt/Main
18. März 1983 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- April 1983 - März 1984 Absolvierung des Praktischen Jahres am Kreiskrankenhaus Bad Soden/Ts.
5. April 1984 Schriftlicher Teil des Dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
12. April 1984 Mündlicher Teil des Dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
7. Mai 1984 Deutsche Approbation als Ärztin
- SS 78 - WS 83/84 Stipendiatin des Cusanuswerkes, Bischöfliche Studienförderung
- Ab WS 84/85 Immatrikulation an der Universität Zürich zwecks Fertigstellung der Dissertation und Promotion zum Doktor der Medizin

